

Aus der II. Medizinischen Klinik des Städtischen Krankenhauses
Berlin - Moabit

Direktor: Professor Dr. med. Walther Pribilla

Vergleichende Untersuchungen zur Frage der
Spezifität des Aspirin - Toleranz - Testes
nach Quick für das von
Willebrand - Jürgens - Syndrom

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Renate Mook
aus Berlin

1971

Kurzer Bericht über die Geschichte der Willebrand-Krankheit
von Dr. med. Dr. h. c. h. Dr. med. Dr. h. c. h. Dr. med. Dr. h. c. h.
Dr. med. Dr. h. c. h. Dr. med. Dr. h. c. h. Dr. med. Dr. h. c. h.
Dr. med. Dr. h. c. h. Dr. med. Dr. h. c. h. Dr. med. Dr. h. c. h.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Verlag von
Friedrich Vieweg
in Berlin

Aus der II. Medizinischen Klinik des Städtischen Krankenhauses
Berlin - Moabit

Direktor: Professor Dr. med. Walther Pribilla

Vergleichende Untersuchungen zur Frage der
Spezifität des Aspirin - Toleranz - Testes
nach Quick für das von
Willebrand - Jürgens - Syndrom

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Renate Moock
aus Berlin

Referent: Professor Dr. med. Walther P r i b i l l a

Korreferent: Professor Dr. med. Horst B r ü c h e r



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fachbereiche der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 18.6.1971.

INHALTSANGABE

		Seite
1.	<u>EINLEITUNG</u>	1
1.1	Einführung und Literaturhinweise	1
1.2	Der Aspirin-Toleranz-Test nach QUICK (ATT)	7
1.3	Haupt- und Nebenwirkungen der Azetylsalizylsäure	7
1.4	Thema der vorliegenden Arbeit	9
2.	<u>EIGENE UNTERSUCHUNGEN</u>	10
2.1	Angewandte Technik	10
2.2	Gerinnungsstatus	11
2.2.1	Blutungszeit nach DUKE	12
2.2.2	Blutungszeit nach DUKE in der Modifikation nach IVY	12
2.2.3	Zählung der Thrombozyten nach FEISSLY-LÜDIN	13
2.3	Auswertung des ATTs	15
2.4	Zusätzliche Untersuchung im Eigenversuch	15
3.	<u>ERGEBNISSE</u>	18
3.1	Gruppe A: Patienten mit von Willebrand-Jürgens-Syndrom	18
3.2	Gruppe B: Normalpersonen	19

	Seite
3.3 Gruppe C: Patienten mit unterschiedlichen Grundkrankheiten	19
3.4 Verhalten der Thrombozyten beim APT	20
4. <u>D I S K U S S I O N</u>	23
4.1 Die Reproduzierbarkeit der Blutungszeit	23
4.2 Verhalten des APTs beim von Willebrand-Jürgens-Syndrom	25
4.3 Verhalten des APTs bei gesunden Versuchspersonen	26
4.4 Verhalten des APTs bei unterschiedlichen Krankheiten	26
4.5 Die Thrombozytenzahl nach Gabe von 0,65 g Azetylsalizylsäure	27
4.6 Mögliche Wirkungsmechanismen der Azetylsalizylsäure	27
4.6.1 Senkung des Prothrombinspiegels	28
4.6.2 Kompetitive Hemmung der Azetylcholinesterase	28
4.6.3 Akut allergische oder unmittelbar toxische Wirkung	29
4.6.4 Freisetzung des im Plasma an Transcortin gebundenen Hydrocortisons	30
4.6.5 Hemmung der Thrombozytenaggregation	31

5.	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	Seite 33
6.	<u>LITERATURVERZEICH-</u> <u>NIS</u>	35
7.	<u>ANHANG</u> (Tabellen)	47

1. E I N L E I T U N G

1.1 Einführung und Literaturhinweise

Das von Willebrand-Jürgens-Syndrom ist eine familiäre hämorrhagische Diathese mit dominantem Erbgang. Beide Geschlechter sind in gleicher Weise betroffen. Das führende und oft einzige klinische Symptom ist eine wechselnd stark hervortretende Blutungsneigung der Haut und der Schleimhäute. Charakteristisch sind blaue Flecke nach geringen Traumen, Nasen- und Zahnfleischbluten, bei Frauen verstärkte und verlängerte Regelblutungen, daneben Gastro-Intestinal-Blutungen, Hämaturien, verlängertes Bluten nach Zahnextraktion und Operationen. Gelenkblutungen treten seltener auf. Die Blutungsneigung besteht im allgemeinen von früher Kindheit an, manifestiert sich schubweise und in wechselnder Schwere und Symptomatik.

Die unterschiedliche Deutung des Krankheitsbildes führte zu einer Vielfalt von Bezeichnungen. Die ersten Beschreibungen des Krankheitsbildes stammen vermutlich von F.KEHRER (1876), J.HUTCHINSON (1895) und R.FRAENKEL-BÖHM (1908). Eine detaillierte Schilderung gab von WILLEBRAND im Jahre 1926. Er beschrieb eine auf den Aaland-Inseln in Finnland gehäuft auftretende Blutungsneigung mit hämophilieartigen Symptomen, die er zunächst "hereditäre Pseudohämophilie" nannte. Nach eingehenden Untersuchungen zusammen mit R.JÜRGENS (81,82) wählte er die Bezeichnung "konstitutionelle Thrombopathie", da trotz normaler Thrombozytenzahl eine verlängerte Blutungszeit bestand.

In den folgenden Jahren wurde über eine Fülle gleicher oder ähnlicher Fälle, deren diagnostische und therapeutische Möglichkeiten berichtet (2,4,9,11,22,23,25,37,41,47,50,51,53,55,57,58,65,67,73,77).

Doch erst mit zunehmender Verfeinerung der Laboratoriumsdiagnostik und durch die Untersuchung der Thrombozyten im Elektronenmikroskop konnte die Pathogenese dieser erblichen hämorrhagischen Diathese näher erfaßt werden. Trotzdem ist die genaue Diagnostik der Krankheit problematisch, da die Befunde beim gleichen Patienten und in der gleichen Sippe wechseln können. Von den meisten Untersuchern werden aber drei Hauptursachen für die Blutungsneigung beim von Willebrand-Jürgens-Syndrom verantwortlich gemacht:

1. ein Mangel an plasmatischen Gerinnungsfaktoren,
2. Anomalien der kleinen Gefäße,
3. Veränderungen der Thrombozytenstruktur bzw. -funktion.

Die unter 1-3 aufgeführten Ursachen der Hämostasestörung treten einzeln, häufiger aber miteinander kombiniert auf.

Ad 1:

Häufig besteht ein Mangel an Faktor VIII. Dies wurde erstmals 1953 von ALEXANDER und GOLDSTEIN (7)

nachgewiesen. Über ähnliche Fälle berichtete 1955 SHULMAN (71). Er beschrieb eine dominant vererbte hämorrhagische Diathese mit Faktor VIII-Mangel, verlängerter Blutungszeit und erhöhter Kapillarfragilität bei normaler Thrombozytenzahl als "vaskuläre Hämophilie".

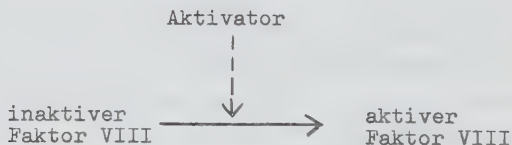
Auch DEUTSCH (19,20) bestätigt, daß neben einer Störung der kleinen Gefäße und einer Thrombopathie ein Mangel an Faktor VIII und/oder IX auftreten kann.

ACHENBACH und KLESPER (1,5) faßten 1957 die erblichen hämorrhagischen Diathesen mit dem Leitsymptom der verlängerten Blutungszeit bei normaler Thrombozytenzahl mit einem Mangel an Faktor VIII, IX, II und VII unter der Bezeichnung "Pseudohämophiliesyndrom" zusammen. Sie bezeichneten das Syndrom als "Angiohämophilie A", wenn ein Mangel an Faktor VIII bestand und als "Angiohämophilie B", wenn der Faktor IX vermindert war.

Bisher schien der Faktor VIII- oder IX-Mangel das führende Charakteristikum des von Willebrand-Jürgens Syndroms zu sein, bis 1957 NILSSON (56) einen ganz neuen Aspekt in die Krankheitsdeutung brachte. Es gelang ihr nämlich, die Faktor VIII-Aktivität und die Blutungszeit (nach DUKE) mit der aus der Plasmafraktion I nach COHN hergestellten Fraktion I-O zu normalisieren; die Blutungszeit nach IVY blieb dagegen verlängert. Den gleichen Erfolg erzielte sie, wenn sie diese Fraktion aus dem Faktor VIII armen Plasma eines Hämophilie-A-Kranken herstellte. NILSSON schloß aus diesen Ergebnissen, daß für die verlängerte Blutungszeit ein bis dahin noch unbe-

kannter übergeordneter Plasmafaktor ("antibleeding factor", "vascular factor", "von Willebrand-Faktor") verantwortlich sein muß, der jedoch nicht mit dem Antihämophilen Globulin oder dem Fibrinogen identisch ist. Infusionen konzentrierter Plättchensuspensionen waren nicht imstande, die Blutungszeit zu normalisieren. Diese Ergebnisse wurden von vielen Untersuchern bestätigt (3,10,14,17,84,85).

Wie aus therapeutischen Versuchen von MEILI (47a) hervorgeht, besteht der "antibleeding factor" aus zwei, sowohl in ihrer Wirkung als auch in ihren physikalisch-chemischen Eigenschaften verschiedenen Komponenten: die eine Komponente bewirkt eine Verkürzung der Blutungszeit, die andere eine Vermehrung des Faktors VIII. Beide Wirkungen sind jedoch den Untersuchungsergebnissen MEILIs zufolge auf einen einzigen Enzymdefekt zurückzuführen, der zu einem Mangel an inaktivem Antihäophilem Globulin führt. Im Gegensatz zur von Willebrandschen Krankheit ist bei der Hämophilie A die Vorstufe des Faktors VIII hinreichend vorhanden, während das aktivierende Enzym (Aktivator) zur Faktor VIII-Synthese fehlt (s. Schema nach MEILI).



Ad 2:

Die Gefäßanomalien beim von Willebrand-Jürgens-Syndrom werden allgemein postuliert, sind aber wenig untersucht. R.G.MACFARLANE (1941) und J.R. O'BRIEN (1951) fanden in einigen Fällen abnorm gewundene und im venulären Schenkel erweiterte Kapillaren, die auf adäquate Reize hin keine Reaktion zeigten. Die Autoren sahen mangels weiterer pathologischer Laborbefunde den Blutstillungsdefekt ihrer Fälle allein in einer funktionellen Vasopathie und schlugen die Bezeichnung "vaskuläre Pseudohämophilie" vor.

Ad 3:

Die Beteiligung der Thrombozyten an der Krankheit kann

- a) morphologischer und/oder
- b) funktioneller Art sein

Ad a:

H.SCHULZ (74-76), MARX und JEAN (34,35,52), LECHNER (48) u.a. untersuchten die Thrombozytenstruktur im Elektronenmikroskop. Sie fanden übereinstimmend eine Anisozytose, Struktur-anomalien des Alpha-Granulomer mit einem erhöhten Prozentsatz an Stab- und Ochsenaugenformen und Trommelschlegelgranula. Die Zahl der Fettröpfchen war vermehrt, der Glykogengehalt gegenüber der Norm geringfügig vermindert. Die Untersucher wiesen darauf hin, daß diese Befunde nicht spezifisch sind.

Ad b:

Die Plättchenadhäsivität wurde von CRONBERG (18), HELLEM (30), HITZIG (32), J.JÜRGENS (38) und LEHMANN (49) mit uneinheitlichen Ergebnissen geprüft. MARX (51), LANDBECK (45,46) und UATHAVIKUL (44)

wiesen im Thrombokinasenbildungstest in einigen Fällen einen Plättchenfaktor-3-Mangel nach, in anderen eine Plättchenfaktor-3-Freisetzungsstörung bei normalem Gehalt.

GROSS und MAMMEN (29) gaben 1958 einen Überblick über die sehr umfangreiche Literatur. Sie stellten fest, daß die unter den verschiedenen Bezeichnungen aufgeführten Kasuistiken wie "Pseudohämophilie", "konstitutionelle Thrombopathie", "von Willebrand'sche Krankheit", "von Willebrand'sche Thrombopathie", "Angiohämophilie", "vaskuläre Hämophilie" und anderen ein ziemlich einheitliches Krankheitsbild darstellen und schlugen vor, sie zum erweiterten von Willebrand-Jürgens-Syndrom zusammenzufassen.

Nach all diesen ausführlichen Überlegungen allein ist schon klar, daß die Diagnose des von Willebrand-Jürgens-Syndroms oft große Schwierigkeiten bereitet. Sie wird aufgrund des klinischen Bildes, der Anamnese und gerinnungsphysiologischer Untersuchungen gestellt. Ergibt der Gerinnungsstatus keine Abweichungen von der Norm, so muß er zu einem späteren Zeitpunkt wiederholt werden. Die Diagnose kann dann nur vorläufig und mit Vorbehalt angenommen werden. Es wäre also dringend nötig, einen Test zu finden, der die Diagnose in gerinnungsphysiologisch unklaren Fällen erleichtert.

1967 entwickelte QUICK (64,66,68) den Aspirin-Toleranz-Test (ATT), der besonders in diesen Zweifelsfällen als wertvolles diagnostisches Hilfsmittel dienen soll.

1.2 Der Aspirin-Toleranz-Test nach QUICK:

Es wird die Blutungszeit nach DUKE gemessen; anschließend wird dem Patienten eine Standarddosis von 0,65 g Aspirin (Kinder unter fünf Jahren erhalten die Hälfte) mit einem Glas Wasser gegeben. Zwei Stunden später wird die Blutungszeit wiederholt. Ein Anstieg um zwei Minuten und darüber wird als positiv im Sinne des von Willebrand-Jürgens-Syndroms gewertet (Ausnahmen s. später). Der Patient darf drei Tage vor dem Test keine aspirinhaltigen Medikamente eingenommen haben. Der Test wird nicht ausgeführt, wenn die Ausgangsblutungszeit nach DUKE, die normalerweise bei drei Minuten liegt, am Tage des Tests über sechs Minuten liegt.

QUICK wählte 43 Patienten aus, deren klinisches Bild dem des von Willebrand-Jürgens-Syndroms entsprach, deren Retraktion, Prothrombin- und Prothrombinkonsumptionszeit normal ausgefallen waren, und die einzig einen positiven Rumpel-Leede-Test und eine verlängerte, evt. normale Blutungszeit nach DUKE bei normaler Thrombozytenzahl aufwiesen. QUICK schloß vom ATT alle Patienten mit anderen hämorrhagischen Diathesen, mit Hämophilien und Thrombopathien aus.

1.3 Die Haupt- und Nebenwirkungen der Azetylsalizylsäure (ASS)

Die ASS ist ein Derivat der Salizylsäure. Sie wurde 1899 in die Pharmakologie eingeführt. Sie erfreut

sich heute wieder zunehmender Beliebtheit als Analgetikum. Da das Medikament leicht erreichbar ist, werden die analgetischen Dosen, die bei 1,5 - 2,5 g pro Tag liegen, von den Patienten häufig überschritten. Dabei treten dann mitunter erhebliche Nebenwirkungen auf. Diese bestehen in einer Schleimhautreizung des Magen-Darm-Kanals mit und ohne Blutungen, Ohrensausen mit Schwindel, Schwerhörigkeit und Kopfschmerzen, Benommenheit. Außer diesen toxischen Nebenwirkungen können allergische Reaktionen wie Urtikaria, Asthma und thrombopenische Purpura auftreten.

All diese Erscheinungen sind gut bekannt. Weniger genau untersucht ist dagegen die Wirkung auf die Blutgerinnung. Die Tatsache, daß während einer hochdosierten Salizylattherapie der Prothrombinspiegel absinkt, spricht dafür, daß zwischen den Salizylaten und dem Gerinnungssystem eine Beziehung besteht.

Die Hauptwirkungen der ASS sind eine analgetische, antipyretische und antirheumatische. Die Resorption vom Darm erfolgt schnell und vollständig. Die Ausscheidung durch die Nieren geschieht ebenfalls schnell, zum größten Teil als Salizylsäure. Ein Teil wird in Abhängigkeit von der Harnreaktion an Glykokoll und Glukuronsäure gekoppelt. Nur ein sehr kleiner Teil wird zur Gentisinsäure oxydiert (8,15,24,28,33,36,43,54,78,79).

1.4 Thema der vorliegenden Arbeit:

Wegen der Schwierigkeiten, die sich bei der Diagnostik des von Willebrand-Jürgens-Syndroms ergeben, schien uns der ATT von größter praktischer Bedeutung zu sein. Daher führten wir ihn an 41 Patienten durch, bei denen bereits aufgrund des Krankheitsbildes und eingehender gerinnungsphysiologischer Untersuchungen die Diagnose des von Willebrand-Jürgens-Syndroms angenommen wurde. Bei diesen Patienten waren in den letzten Jahren schon mehrere ausführliche Gerinnungsstaten (s. später) in der Klinik angefertigt worden. Außerdem wurde dieser Test vergleichsweise an 40 gesunden Personen und 80 Patienten mit verschiedenen anderen Krankheiten ausgeführt. Wegen der Nebenwirkungen der Azetylsalizylsäure schlossen wir vom ATT Patienten mit Magenbluten, frisch Operierte und schwere Asthmatiker aus.

Unsere Untersuchungen geben uns Gelegenheit, zu folgenden Fragen Stellung zu nehmen:

1. Gibt es gesunde Personen, die auf die geringe Standarddosis von 0,65 g Azetylsalizylsäure mit einer Verlängerung der Blutungszeit um zwei Minuten und darüber reagieren?

2. Fällt der ATT bei allen Patienten mit einem von Willebrand-Jürgens-Syndrom positiv aus?

3. Wie ist das Ergebnis des ATTs bei Krankheiten ohne Gerinnungsstörung wie z.B. bei Diabetes mellitus, Herzinfarkt, Bronchopneumonie, Karzinom, Hepatitis, Nierenerkrankungen usw.?

4. Wird das Testresultat beeinflusst durch die angewandte Methode?

5. Läßt sich für die Verlängerung der Blutungszeit durch Azetylsalizylsäure ein Thrombozytensturz verantwortlich machen?

2. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Der ATT wurde im ganzen an 41 Patienten mit einem von Willebrand-Jürgens-Syndrom und an 7 gesunden Familienangehörigen dieser Patienten (Gruppe A), an 40 verschiedenen Gesunden (Gruppe B) und an 80 Patienten mit verschiedenen Krankheiten (Gruppe C) ausgeführt. Bei 41 Patienten der Gruppe A war bereits die Diagnose der von Willebrand-Jürgensschen Erkrankung klinisch und gerinnungsphysiologisch gesichert.

2.1 Angewandte Technik

Der ATT wurde entsprechend den Angaben von QUICK (s. oben) ausgeführt. Außerdem wurde zur Blutungszeitbestimmung nicht nur eine, sondern zwei Methoden angewandt: 1. die nach DUKE, 2. die nach IVY. Letztere wenden wir in unserer Klinik routinemäßig an. Zusätzlich zählten wir die Thrombozyten im Phasenkontrastmikroskop (Methode nach FEISSLY-LÜDIN) vor und zwei Stunden nach Gabe von Acidum acetylsalicylicum (Fa. Woelm).

Zur Bestimmung der Blutungszeit beim ATT wurde von uns grundsätzlich die Methode nach IVY angewendet, an 27 Patienten mit einem von Willebrand-Jürgens-Syndrom zusätzlich die Methode nach DUKE. An den Untersuchungspersonen der Gruppe B und C wurde lediglich der ATT ausgeführt, während bei den 48 Patienten der Gruppe A nochmals vorher ein Gerinnungsstatus angefertigt wurde.

2.2 Der Gerinnungsstatus besteht aus folgenden Einzelbestimmungen:

1. Bestimmung der Erythrozytenzahl⁷
2. Heparintoleranztest (nach MARBET und WIN-TERSTEIN)
3. Rekalzifizierungszeit im Plasma (nach HOWELL)
4. Bestimmung der gerinnungsfördernden Faktoren im Plasma
 - a. Thromboplastinzeit (nach QUICK)
 - b. Isolierte Bestimmung des Faktors II
 - c. Isolierte Bestimmung des Faktors V
 - d. Isolierte Bestimmung des Faktors VII
(b-d nach KOLLER, LÖLIGER und DUCKERT unter Verwendung selbst hergestellter Komplexreagentien)
5. Bestimmung des Prothrombinverbrauches (nach KOLLER, LÖLIGER und DUCKERT)
6. Bestimmung des Fibrinogens (nach SCHULZ)
7. Bestimmung der Retraktion (nach FONIO, BURSTEIN, LEWI, HARTMANN, COPLEY und BUCHER)
8. Bestimmung der Kapillarresistenz (nach RUMPEL-LEEDE)
9. Nicht routinemäßig wurde der Thrombokinase-generationstest (nach BIGGS und DOUGLAS) ausgeführt.
10. Bestimmung der Blutungszeit (nach DUKE bzw. nach IVY)
11. Zählung der Thrombozyten im Phasenkontrastmikroskop (nach FEISSLY-LÜDIN)

2.2.1 Bestimmung der Blutungszeit nach DUKE (22,31,69)

Mit einer Impffeder oder einem Schnepfer wird in das Ohrläppchen oder in die Fingerbeere des Patienten eine kleine Wunde von etwa 3 mm Tiefe gesetzt, der hervortretende erste Bluttröpfchen vorsichtig abgewischt und das dann austretende Blut mit Filterpapier alle 10 Sekunden abgetupft. Mit der Stoppuhr wird diejenige Zeit ermittelt, in der die Blutung zum Stehen kommt.

Wir verwendeten eine "KaWe" Blutentnahmenadel nach Dr. BECK mit auswechselbaren Lanzetten aus Pyronium. Die Blutungszeit wurde vor und nach ASS-Belastung am gleichen Ohrläppchen ermittelt.

Normalwert: 2-3 Minuten

2.2.2 Bestimmung der Blutungszeit nach DUKE in der Modifikation nach IVY (61)

Der Patient nimmt eine liegende, entspannte Haltung ein. Es wird der systolische und der diastolische Blutdruck gemessen und die Blutdruckmanschette am Arm liegengelassen. Während der Untersuchung soll der Druck konstant auf 40 mm Hg gehalten werden. Auf der Volarseite des Unterarmes wird etwa 1-2 Querfinger breit unterhalb der Ellenbeuge - über dem Musculus pronator teres - eine Stichinzision von 2 mm Länge und 3 mm Tiefe mit einer Blutentnahmefeder oder einem Schnepfer gesetzt. Wir verwendeten wiederum die Blutentnahmenadel nach Dr. BECK. Gleich-

zeitig wird die Stoppuhr in Gang gebracht. Das austretende Blut wird mit Filterpapier in Abständen von 10 Sekunden abgetupft, bis das Papier beim Anlegen an die Wunde kein Blut mehr annimmt.

Die Blutungszeit wurde vor und nach Salizylatmedikation am gleichen Arm bestimmt.

Normalwert: bis 6 Minuten

2.2.3 Direkte Methode zur Zählung der Thrombozyten im Kapillarvollblut nach FEISSLY-LÜDIN

(Phasenkontrastverfahren 26,37,60)

Durch die Verwendung einer hypotonischen Cocain- oder Novocainlösung erfolgt die Hämolyse der Erythrozyten im Kapillarvollblut ohne wesentliche Beeinträchtigung der Blutplättchen. Beide Lösungen verhindern dabei die Agglomeration der Thrombozyten.

Material und Reagentien:

1. Erythrozytenpipette mit Mundschlauch
2. Impflanzetten
3. Phasenkontrastmikroskop
(Objektiv: Ph 42, Ap. 0,65)
(Okular : Kpl 12,5 x)
4. Verdünnungsmittel zur Thrombozytenzählung:
Novocain hydrochloricum 3,50 g
Natriumchlorat 0,25 g
Aqua dest. ad 100,00 ml
5. Schilling-Kammer

Ausführung:

Aus einer Stichinzision in die Fingerbeere wird der erste Tropfen Blut vorsichtig abgewischt und anschließend eine Erythrozytenpipette bis zur Marke 0,5 mit Kapillarblut aufgezogen. Das Pipettenende wird sorgfältig abgewischt und die Pipette bis zur Marke 101 mit Novocainhydrochl.-Natriumchlorat aufgefüllt. Der Inhalt der Pipette wird gut durchgemischt und bleibt mindestens 30 Minuten bis zum Eintritt der vollständigen Hämolyse liegen. Vor der Beschickung der Zählkammer wird der Pipetteninhalt 1-2 Minuten lang aufgeschüttelt; die Sedimentationsdauer beträgt mindestens 10 Minuten unter Aufbewahrung in der feuchten Kammer.

Die Zählung der Thrombozyten erfolgt im Phasenkontrastmikroskop unter Verwendung einer Schilling-Kammer, spätestens 2-3 Stunden nach Blutentnahme aus der Fingerbeere und in Doppelbestimmungen.

Berechnung:

$$Tbz_G = Tbz \cdot 10 \cdot 200$$

Tbz_G : Thrombozytenzahl in 1 mm^3 Kapillarblut

Tbz : Thrombozytenzahl pro 1 mm^2

(Mittelwert aus zwei großen Eckquadraten)

10 : Kammerhöhe = $1/10 \text{ mm}$

200 : Verdünnung = 1:200

Normalwert: $180\ 000 - 350\ 000/\text{mm}^3$

2.3 Auswertung des ATTs

Der ATT wurde nach den von QUICK angegebenen Bedingungen ausgewertet. Wir sprechen von einem positiven Test, wenn sich die Blutungszeit zwei Stunden nach Salizylatgabe um zwei Minuten und darüber verlängert. Der Test ist negativ, wenn sie sich nicht wesentlich ändert.

2.4 Zusätzliche Untersuchungen im Eigenversuch

Während der Untersuchungen fielen mitunter beträchtliche Schwankungen der Blutungszeit bei vereinzelt durchgeführten Doppelbestimmungen auf. Um das Ausmaß dieser Schwankungen besser beurteilen zu können, wurde der ATT an einer gesunden Versuchsperson in folgender Modifikation durchgeführt:

- Es wurden hintereinander 20 mal die Blutungszeiten nach IVY am linken Arm der Versuchsperson gemessen und anschließend 0,65 g ASS mit einem Glas Wasser gegeben (Versuch a).
- 2 Stunden später wurde 20 mal die Blutungszeit am rechten Arm der gleichen Versuchsperson bestimmt (Versuch b).
- Nach weiteren 18 Stunden, also insgesamt 20 Stunden nach Versuchsbeginn, wurde wiederum die Blutungszeit durch 20 Einstiche am linken Arm kontrolliert und anschließend 1,30 g ASS gegeben (Versuch c).
- 2 Stunden später, also insgesamt 22 Stunden nach Versuchsbeginn, wurden wieder 20 mal die Blutungszeiten am rechten Arm der Versuchsperson bestimmt (Versuch d).

Hierzu wurden jeweils 5 Einstiche von radial nach ulnar in einem Abstand von 1 cm mit einer zeitlichen Differenz von 10 sec gesetzt. Nach 5 Messungen wurde die RR-Manschette für 10 Minuten entfernt, anschließend wurden 1 cm tiefer 5 weitere Einstiche gesetzt usw. (Meßwerte s. Tabelle 4).

Aus den 20 jeweils unter den gleichen Voraussetzungen gemessenen Blutungszeiten nach IVY wurde das arithmetische Mittel, die mittlere Abweichung und die Differenz zwischen dem höchsten und dem niedrigsten Wert einer Versuchsreihe ermittelt. Die mittlere Abweichung wurde nach folgender Formel errechnet (27):

$$s = \sqrt{\frac{(x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

s = mittlere Abweichung

x_i = einzelner Meßwert

$\bar{x}$ = arithmetisches Mittel

n = Summe der Einzelwerte

Die Ergebnisse dieser Versuche sind in Abb.1 graphisch dargestellt. Sie sollen bereits hier besprochen werden, um den Zusammenhang dieser zusätzlichen Untersuchung zu wahren.

Aus Versuch a geht hervor, daß die 20 ohne Salizylat-einwirkung gemessenen Blutungszeiten untereinander nur um geringe Werte differieren. Bereits zwei Stunden nach 0,65 g ASS-Medikation (entsprechend den ursprünglichen Versuchsbedingungen des ATTs) weichen die Werte erheblich voneinander ab (Versuch b).

Nach längerer Einwirkungszeit der ASS (Versuch c) sind die Blutungszeiten deutlich verlängert, streuen aber weniger als in Versuch b.

Mit Erhöhung der Dosis (Versuch d) verlängern sich die Blutungszeiten wiederum, und die Streuung einzelner Werte nimmt erheblich zu.

Aus Versuch b geht deutlich hervor, daß der ATT auch beim Gesunden positiv ausfallen kann. Falsch positive Resultate sind also zu erwarten.

Blutungszeit
in min

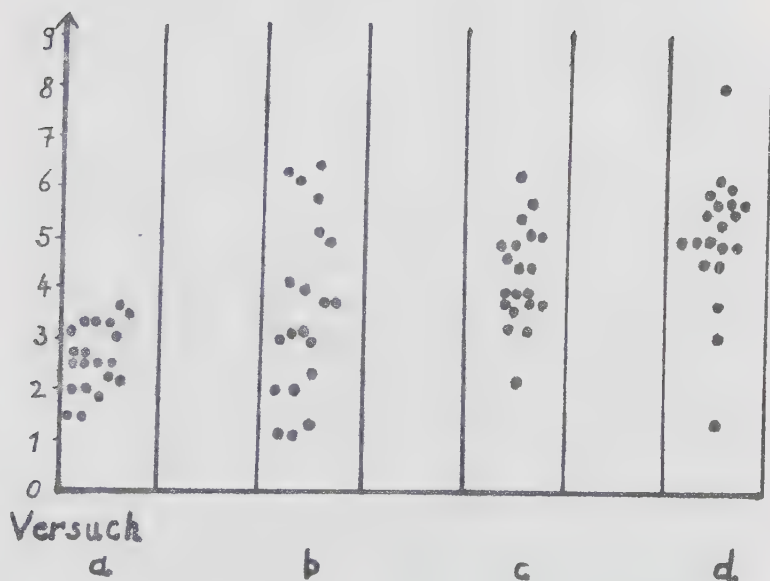


Abb. 1

3. ERGEBNISSE

Der ATT wurde nach den von QUICK angegebenen Bedingungen ausgewertet (s. oben).

3.1 Gruppe A (Tabelle 1a und 1b) besteht aus Patienten, die sich zum größten Teil wegen ihrer Blutungsneigung in Behandlung begeben hatten, und bei denen nach eingehenden Untersuchungen ein von Willebrand-Jürgens-Syndrom angenommen wurde. Einige ihrer Angehörigen mit oder ohne Blutungsneigung erklärten sich im Rahmen einer Familienuntersuchung zur Diagnostik bereit. Bei 7 der zusätzlich untersuchten Angehörigen ließ sich mit einiger Sicherheit ein von Willebrand-Jürgens-Syndrom ausschließen (1,14,25,28,30-32). Die einer Familie zugehörigen Patienten sind mit einem Großbuchstaben gekennzeichnet, weiterhin sind Verwandtschaftsgrad, Alter, Geschlecht, Blutungstyp und die Ergebnisse des ATTs in Tabelle 1a aufgeführt. Aus Tabelle 1b sind die gerinnungsphysiologischen Untersuchungen zu entnehmen (Abkürzungen s. im Anschluß an Tabelle 1b).

In den 41 ausgewerteten Fällen wurde die Blutungszeit grundsätzlich mit der Methode nach IVY, in 22 Fällen zusätzlich mit der nach DUKE gemessen. Da die Ergebnisse nicht übereinstimmen, müssen sie getrennt ausgewertet werden:

Die Methode nach IVY (41 Fälle) ergab in 23 Fällen einen positiven, in 18 Fällen einen negativen ATT.

Mit der Methode nach DUKE (22 Fälle) fiel der ATT 4 mal positiv und 18 mal negativ aus. Damit ergibt sich eine Bestätigung des ATTs zu 56,1 % (IVY) bzw.

18,2 % (DUKE). Eine Übereinstimmung beider Methoden findet sich nur in 9 Fällen (26,37,38,40,43-46,48).

3.2 In Gruppe B (Tabelle 2) wurde der ATT an insgesamt 40 gesunden Versuchspersonen (Krankenhauspersonal, Studenten usw.) ausgeführt. In 31 Fällen veränderte sich die Blutungszeit nur geringfügig, in 9 Fällen verlängerte sie sich um 2 Minuten und darüber. Der ATT fällt also in Gruppe B in 77,5 % der Fälle negativ aus.

3.3 Gruppe C (Tabelle 3) besteht aus 80 Patienten mit unterschiedlichen Grundkrankheiten. 23 von ihnen (3,11,18,29,30,37,40,47,52,55-57,63,65,66,68-72,74,76,77,79) konnten wegen leichter Blutungsneigung nicht in die Auswertung einbezogen werden. In den übrigen 57 Fällen dieser Gruppe fiel der Test 50 mal negativ (= 87,7 %), in 7 positiv aus. Bei den zuletzt genannten Patienten mit positivem ATT handelt es sich als Grundkrankheit um Herzinsuffizienz (16), Panarteriitis nodosa (24), Zerebralsklerose (26), Enzephalomalazie (27), chronische Bronchitis mit Bronchiektasen (41), chronische Pyelonephritis mit nephrotischem Einschlag (58) und Gamma-Plasmozytom (61). Eine feste Gesetzmäßigkeit zum ATT lassen diese Erkrankungen nicht erkennen.

Alle 80 Patienten dieser Gruppe wurden zur Zeit des Tests wegen ihres Grundleidens stationär und zum größten Teil medikamentös behandelt. Es drängt sich die Frage auf, ob die verschiedenen Medikamente die Testergebnisse beeinflussen und verfälschen.

Die Patienten 37, 52, 63 und 77 sollen einzeln besprochen werden:

Der Patient H.L. (Tab. 3, Fall 37) litt unter Dünn-Dickdarm-Fisteln, wurde bereits mehrmals deswegen operiert und fand sich wegen einer akuten Blutungsanämie erneut in stationärer Behandlung.

Der Patient R.S. (Tab. 3, Fall 52) wurde mit einer akuten medikamentös ausgelösten Pannmyelophthase in die Klinik eingewiesen. Obwohl zur Zeit des ATTs Blutungszeit und Thrombozytenzahl beider Patienten wieder im Normbereich lagen, verlängerte sich die Blutungszeit um 4'10" bzw. 2'50" im Sinne eines positiven ATTs.

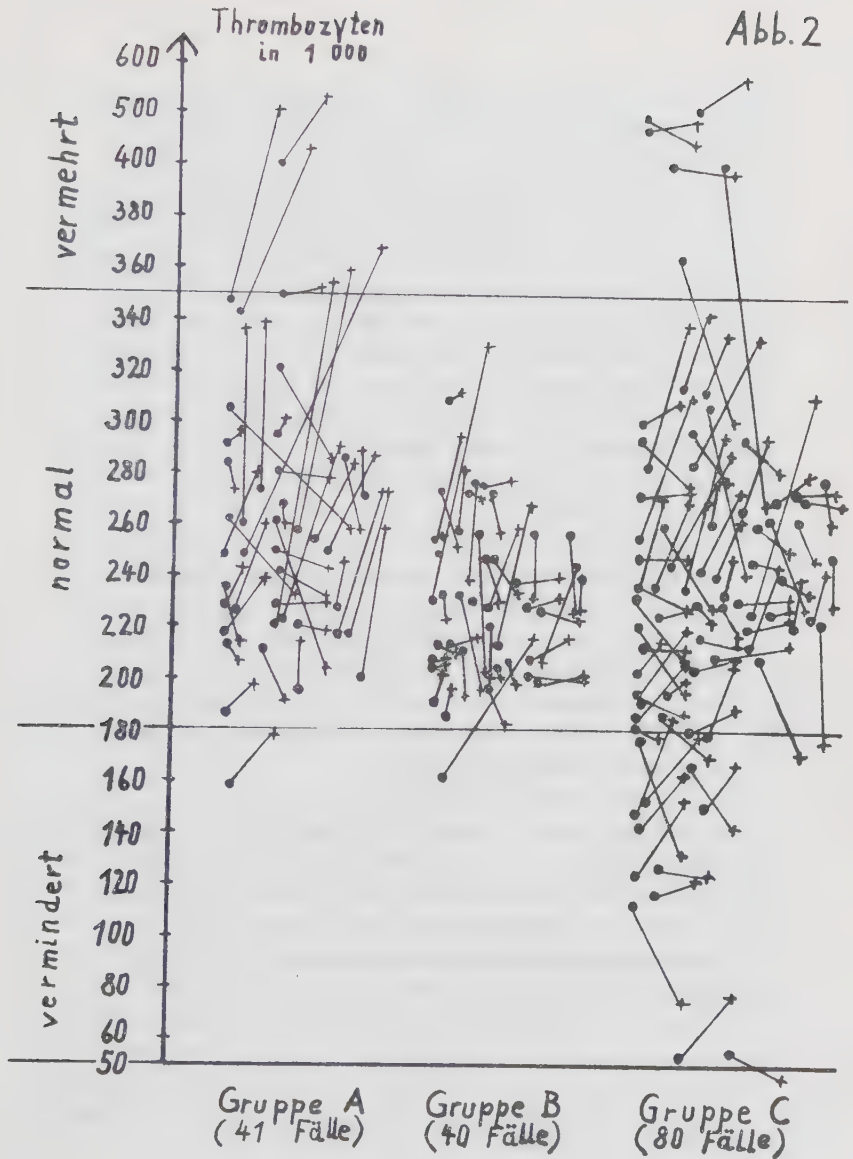
Die Patientin R.J. (Tab. 3, Fall 63) litt schon früher an Magenbluten. Nach Zweidrittelresektion des Magens wurde sie erneut mit einer schweren Blutungsanämie in die Klinik eingewiesen. Die Thrombozytenzahl lag zur Zeit des ATTs bei 117 000/mm³, die Blutungszeit mit 1'20" im Normbereich.

Die Patientin M.R. (Tab. 3, Fall 77), die schon früher über Nasenbluten, blaue Flecke, verstärkte und verlängerte Menstruationsblutungen klagte, wies zur Zeit des ATTs eine Thrombozytenzahl von 55 000/mm³ bei massiver Hämaturie (Blutung aus dem Nierenbecken?) auf. Die Blutungszeit betrug 1'40". Die geringe ASS-Belastung löste bei beiden Patientinnen (Fall 63 und 77) eine Blutungszeitverlängerung um 2'40" bzw. 7'20" aus.

Die Deutung dieser Beobachtung ist nicht ohne weiteres möglich. Es wäre denkbar, daß die nach großen Blutverlusten überstürzt neugebildeten und an das Blut abgegebenen Thrombozyten geringsten chemischen Einflüssen gegenüber besonders empfindlich reagieren.

3.4 Verhalten der Thrombozyten beim ATT

In Abbildung 2 sind die Thrombozytenschwankungen graphisch dargestellt. Die Thrombozytenzahl ohne



• Zahl der Thrombozyten vor und

+ zwei Stunden nach 0,65 g Azetylsalizylsäuregabe

Salizylatmedikation ist durch einen Punkt, die nach 2-stündiger Säurebelastung mit 0,65 g durch ein Kreuz gekennzeichnet und durch eine Linie verbunden.

Beim Vergleich der drei Versuchsgruppen fiel auf, daß sich in Gruppe B (40 Gesunde) und in Gruppe C (80 Patienten mit unterschiedlichen Grundkrankheiten) die Thrombozytenzahl vor und nach ASS-Belastung nur um geringe Werte änderte. In einzelnen Fällen jedoch war sie um 50 000 - 100 000/mm³ vermehrt oder auch vermindert. Weit häufiger aber fanden sich diese signifikanten Thrombozytenschwankungen in Gruppe A (41 Patienten mit von Willebrand-Jürgens-Syndrom).

Die Thrombozyten wurden im allgemeinen 1 Stunde, höchstens 3 Stunden nach Blutentnahme gezählt. Dabei wurde auch auf die Morphologie geachtet: Nach ASS-Einwirkung ließen sich häufig, aber nicht regelmäßig, Plasmaabschnürungen beobachten, die teils über eine schmale Plasmabrücke mit dem zugehörigen Thrombozyten verbunden waren, teils völlig isoliert und unbeweglich im Gesichtsfeld lagen.

Einige Thrombozyten zeigten hochgradige Auflösungserscheinungen, andere lagen starr und durch den Verlust der Doppellichtbrechung blaß im Gesichtsfeld. Diese Erscheinungen ließen sich in einzelnen Fällen an den Plättchen gesunder Versuchspersonen, weit häufiger aber an denen von Patienten mit einem von Willebrand-Jürgens-Syndrom beobachten.

4. DISKUSSION

Die dargestellten Ergebnisse erlauben es, zu den oben gestellten Fragen Stellung zu nehmen.

4.1 Die Reproduzierbarkeit der Blutungszeit

In Übereinstimmung mit ROSKAM (69) kamen auch wir zu dem Ergebnis, daß die Bestimmung der Blutungszeit mit einer großen Fehlerbreite behaftet ist.

Um die Genauigkeit dieser Bestimmung zu erhöhen, wurde von verschiedenen Untersuchern eine Vielzahl von Methoden und Modifizierungen zur Blutungszeitbestimmung (6,12,21,22,31,39,59,61,69,72) ausgearbeitet.

Am häufigsten werden heute die Methoden nach DUKE und nach IVY angewendet, obwohl auch bei diesen die Reproduzierbarkeit auf Schwierigkeiten stößt.

Die Werte der Blutungszeit hängen nämlich weitgehend vom Untersucher, dem benutzten Instrumentarium, von der Einstichtiefe und der Volumenverdrängung (messerartige oder konische Spitze des Inzisionsinstrumentes) ab.

Außerdem sind beim Einstich Zahl und Kaliber der getroffenen Gefäße weitgehend dem Zufall unterworfen. ROSKAM, der die Blutungszeit nach DUKE (Einstich in die Fingerbeere bzw. in das Ohrläppchen) für hinreichend zuverlässig hält, empfiehlt daher, aus fünf Einstichen die mittlere Blutungszeit zu errechnen. Außerdem weist er darauf hin, daß Patienten mit einer hämorrhagischen Diathese erhebliche Seitenunterschiede aufweisen können. Auch wir beobachteten diese Unregelmäßigkeiten in einigen Fällen und bestimmten daher,

obwohl von QUICK nicht postuliert, die Blutungszeit vor und nach ASS-Gabe stets auf der gleichen Seite. Andernfalls sind falsch positive Ergebnisse zu erwarten.

Wir verwendeten als Testgrundlage die Blutungszeit nach IVY (Einstich in den Unterarm). Wir halten diese Methode für zuverlässiger, obwohl auch für sie die oben besprochenen Fehlerquellen infrage kommen. Wir sehen den Vorteil dieser Methode in der Tatsache, daß der Unterarm im Gegensatz zu den Akren (Ohrläppchen, Fingerbeere) weniger von der Außentemperatur beeinflusst wird und die Durchblutung konstanter ist.

Zusammenfassend fordern wir daher nach unserer Erfahrung:

1. Der APT sollte immer vom gleichen Untersucher ausgeführt werden.
2. Es muß stets das gleiche Instrumentarium benutzt werden.
3. Die Blutungszeit vor und nach ASS-Belastung muß immer auf der gleichen Seite (Ohrläppchen oder Fingerbeere oder Unterarm) gemessen werden.

Doch bleibt auch bei standardisierter Methode die Grenze der auf mindestens zwei Minuten festgelegten Blutungszeitverlängerung problematisch. Wie aus unserem erweiterten APT hervorgeht, können bereits beim Gesunden die Nullwerte bei Mehrfachbestimmungen um zwei Minuten, nach 0,65 g ASS-Belastung um fünf Minuten untereinander differieren (falsch positiver Test).

4.2 Verhalten des ATTs beim von Willebrand-Jürgens-Syndrom

QUICK führte den ATT an 43 Patienten mit einem von Willebrand-Jürgens-Syndrom aus. In 97,7 % der Fälle verlängerte sich die Blutungszeit (nach DUKE) um zwei Minuten und darüber (positiver Test). Unsere Untersuchungen an 41 Patienten mit dem gleichen Blutungsübel ergaben dagegen nur in 18,1 % (DUKE) bzw. 56,1 % (IVY) der Fälle einen positiven Test. Die Diskrepanz zwischen QUICKs und unseren Ergebnissen möchten wir auf die unterschiedliche Patientenauswahl zurückführen. QUICK hatte bei seinen Patienten die Diagnose versuchsweise und hauptsächlich aufgrund der Erbllichkeit und des klinischen Bildes gestellt, da außer der zeitweilig verlängerten Blutungszeit und des positiven Rumpel-Leede-Tests alle gerinnungsphysiologischen Untersuchungen normal ausgefallen waren. Es handelt sich in seinen Fällen möglicherweise um reine Angio-Thrombopathien. Bei unseren Fällen dagegen steht häufig ein Faktorenmangel im Vordergrund.

Ungeklärt bleibt damit jedoch das unterschiedliche Verhalten der Blutungszeiten bei Verwendung verschiedener Methoden (DUKE und IVY). Es wäre denkbar, daß bereits geringe Druckerhöhungen (Methode nach IVY: 40 mm Hg) zu einer Beeinträchtigung der Blutstillung bei subklinischen Thrombozytenfunktionsstörungen führen.

Auf die Wirkung der ASS auf die Thrombozytenaggregation wird später eingegangen.

4.3 Verhalten des ATTs bei gesunden Versuchspersonen

Der von uns an 40 gesunden Versuchspersonen ausgeführte ATT fiel in 77,5 % der Fälle negativ aus. Der positive Test der übrigen 22,5 % der Fälle ist möglicherweise auf die oben genannten Fehlerquellen zurückzuführen. Es sei noch einmal daran erinnert, daß die ASS auch beim Gesunden eine geringe, jedoch unter zwei Minuten liegende Blutungszeitverlängerung hervorruft (66).

4.4 Verhalten des ATTs bei unterschiedlichen Krankheiten

Der ATT wurde an 80 Patienten mit unterschiedlichen Grundkrankheiten ausgeführt (Methode nach IVY). 23 von ihnen konnten wegen leichter Blutungsneigung nicht in die Auswertung einbezogen werden. In den übrigen 57 Fällen fiel der Test 50 mal negativ (= 87,7 %), 7 mal positiv aus.

In den 23 Fällen mit Blutungsneigung fiel der ATT 8 mal positiv aus. In 4 Fällen lag eine Blutungsanämie mit Thrombopenie vor. Bei den anderen 4 Fällen kann eine andersartige Blutungsneigung vorgelegen haben, die nicht abgeklärt ist. Möglicherweise verlängerte sich die Blutungszeit unter dem Einfluß anderer Medikamente, die die Patienten wegen ihres Grundleidens erhielten. Es wäre durchaus denkbar, daß außer der ASS auch andere Medikamente eine Hämostasestörung verursachen können.

Bei den 7 Patienten ohne Blutungsneigung mit positivem ATT kommt als Erklärung für die Blutungszeitverlängerung ebenfalls der Einfluß anderer Medikamente und die oben angeführten Fehlerquellen infrage.

4.5 Die Thrombozytenzahl nach Gabe von 0,65 g ASS

Die Zählung der Thrombozyten gehört ursprünglich nicht zum ATT. Wir zählten sie im Phasenkontrastmikroskop (nach FEISSLY-LÜDIN) vor und zwei Stunden nach Gabe von 0,65 g ASS, um feststellen zu können, ob für die Blutungszeitverlängerung evt. ein Thrombozytensturz verantwortlich gemacht werden kann. Diese Vermutung bestätigte sich nicht. Nur in einigen Fällen zeigte sich eine signifikante Verminderung, aber auch Vermehrung der Thrombozyten um 50 000 - 100 000/mm³. Diese großen Schwankungen der Thrombozytenzahl traten in allen Versuchsgruppen, häufiger aber bei Patienten mit von Willebrandscher Krankheit auf.

Die oben beschriebenen, in einigen Fällen auftretenden morphologischen Veränderungen der Thrombozyten nach Salizylatbelastung legen die Vermutung nahe, daß für die Blutungszeitverlängerung eine funktionelle Schädigung der Thrombozyten verantwortlich gemacht werden kann.

Über den Einfluß der ASS auf die Thrombozytenaggregation wird später berichtet.

4.6 Mögliche Wirkungsmechanismen der ASS

Für die Blutungszeitverlängerung beim ATT müssen zweifellos die zahlreichen Haupt- und Nebenwirkungen

der ASS verantwortlich gemacht werden. Hierbei wäre insbesondere an folgende Angriffspunkte zu denken:

4.6.1 Senkung des Prothrombinspiegels

QUICK (63) erbrachte 1938 den wertvollen Nachweis, daß erst ein Absinken des Prothrombinspiegels auf 80 % eine ernsthaftere Blutungsneigung entstehen läßt. Eine höhere ASS-Dosierung von täglich 0,0857 g/kg Körpergewicht (= etwa 6 g bei 70 kg Körpergewicht) bewirkt beim gesunden Menschen nur eine geringe Verlängerung des Quickwertes und der Blutungszeit. Thrombozytenzahl, Prothrombinkonsumtionstest und andere Gerinnungsteste bleiben normal (64,68). Die ASS hemmt analog den oralen Antikoagulantien die Prothrombinsynthese in der Leber durch kompetitive Hemmung. Eine gleichzeitige Gabe von Vitamin K verhindert die Prothrombinsynthesestörung: 1 mg Vitamin K kompensiert 1 g ASS.

Wegen der geringen einmaligen Dosierung und der kurzen zweistündigen Einwirkungszeit der ASS ist die Senkung des Prothrombinspiegels als ätiologischer Faktor für die Blutungszeitverlängerung beim ATT unwahrscheinlich.

4.6.2 Kompetitive Hemmung der Azetylcholinesterase

Es wäre aber auch denkbar, daß die Azetylgruppe der ASS eine kompetitive Hemmung auf die Azetylcholinesterase ausübt. QUICK versuchte nämlich vergebens, den ATT auf Salizylamid aufzubauen. Er macht daher die Azetylgruppe als wirksame Komponente verantwortlich.

Aus der kompetitiven Hemmung der Azetylcholinesterase würde ein Überwiegen des Azetylcholins mit Gefäßdilatation resultieren. Dadurch könnten Blutungen entstehen.

4.6.3 Akut allergische oder unmittelbar toxische

Wirkung

Weiterhin muß als Wirkungsmechanismus des ATTs

- a. eine akut allergische oder
- b. eine unmittelbar toxische Wirkung der ASS auf Kapillaren, Thrombozyten und Knochenmark erwogen werden.

Ad a: Akute, durch Salizylat ausgelöste Allergien manifestieren sich hauptsächlich als Urtikaria und Asthmaanfälle.

In Sektionsberichten werden als Nebenbefund vereinzelt petechiale Blutungen nach langzeitiger Salizylattherapie in Herz, Lunge, Gehirn und Haut bzw. subperikardiale, subpleurale und subarachnoidale Blutungen beschrieben. Die Ursache ist möglicherweise auf eine protrahierte Allergie zurückzuführen (29).

FRICK (28) wies 1956 mit Hilfe des Rumpel-Leede-Tests nach, daß gesunde Menschen nach hoher Salizylatdosierung keine erhöhte Kapillarfragilität aufweisen. Er macht daher für die spontan auftretenden oder artefiziell ausgelösten petechialen Blutungen eine "individuelle Sensibilität" verantwortlich.

Ad b: Die von STETTbacher 1950 (79) beschriebene thrombozytopenische Purpura, ausgelöst durch hochdosierte R 12-Dosen (Salizylamid), fand ihre Erklärung

in einer toxischen Knochenmarkschädigung. Ergänzend seien die Tierversuche von WHITTLE (83) erwähnt, in denen durch analgetische Aspirindosen eine deutliche Erhöhung der Kapillarpermeabilität (toxisch?) - gemessen am Mäuseperitoneum - verursacht werden kann. Auch dadurch könnten Erythrozyten aus den Gefäßen austreten.

Aber auch diese Mechanismen scheinen für die Blutungszeitverlängerung nicht infrage zu kommen. Der Versuch, die Blutungszeitverlängerung allein auf eine Allergie oder eine zusätzliche Schädigung latent oder manifest pathologischer Gefäße zurückzuführen, bleibt unbefriedigend. Vielmehr scheint die Ursache auf einer Störung des Zusammenspiels der einzelnen hämostatischen Komponenten zu beruhen.

4.6.4 Freisetzung des im Plasma an Transcortin gebundenen Hydrocortisons

Ergänzend sei die antirheumatische Wirkung der Salizylate diskutiert. Das aus der Nebennierenrinde abgegebene Hydrocortison liegt im Blut zu 95 % an das Alpha-Globulin Transcortin gebunden vor. Salizylate und die Antirheumatika der Pyrazol- und Indomethacingruppe setzen Hydrocortison aus dieser Bindung frei. Die antirheumatische Wirkung und vielleicht auch ein Teil der Nebenwirkungen wie Ulcus- und Hautblutungen lassen sich demnach auf dem Umweg über eine Hydrocortisonliberation erklären. Andere, nicht

antirheumatisch wirkende Analgetika (z.B. Phenacetin) haben keinen Einfluß auf die Hydrocortisonbindung, verursachen auch keine Haut- und Ulcusblutungen (42, 43).

Die für das Cushing-Syndrom typischen striae rubrae sind auf eine Erhöhung der Kapillarfragilität zurückzuführen, ausgelöst durch die starke Glucocorticoidsekretion der Nebennierenrinde.

4.6.5 Hemmung der Thrombozytenaggregation

All die bisher diskutierten Wirkungsmechanismen der ASS ergeben keine befriedigende Erklärung für die beim ATT oft beobachtete Blutungszeitverlängerung bei Patienten mit einem von Willebrand-Jürgens-Syndrom. Deshalb muß ein anderer Mechanismus verantwortlich gemacht werden.

Neueren Untersuchungen zufolge (16,62,70,80) hemmt die ASS die Aggregationsfähigkeit der Thrombozyten. Die Thrombozytenaggregation ist die Zusammenlagerung von Blutplättchen zur Bildung eines hämostatischen Pfropfes. In vitro kann sie artefiziell durch Adenosindiphosphat (ADP) und andere chemische Substanzen ausgelöst werden. Sie verläuft dann in zwei zeitlich voneinander getrennten Gipfeln.

O'BRIEN (62) konnte 1968 übereinstimmend mit ZUCKER und PETERSON an freiwilligen Versuchspersonen zeigen, daß Aspirin in den meisten Fällen den zweiten Gipfel der Thrombozytenaggregation unterdrückt. Dieser zweite Gipfel wird normalerweise vorwiegend durch ADP-Freisetzung unter Vermittlung des Thrombins und des sogenannten "antibleeding factor" hervorgerufen. Er

wird bereits durch subklinische Dosen von 0,15 g Aspirin 2-6 Tage lang unterdrückt.

Die spontane Hämostase beruht zweifellos auf dem Zusammenwirken plasmatischer, zellulärer und vaskulärer Faktoren, doch kommt dabei der Bildung des hämostatischen Plättchenpfropfes eine große Bedeutung zu. Nach dem festen Anhaften der Thrombozyten an der verletzten Gefäßwand durchlaufen diese unter Vermittlung des Thrombins die visköse Metamorphose. ADP tritt aus den Thrombozyten aus und bewirkt mit Hilfe der nötigen Faktoren das passive Anhaften weiterer Plättchen.

Die geringe Blutungszeitverlängerung durch ASS beim Gesunden fände ihre Erklärung in der Hemmung der Thrombozytenaggregation. Die Blutungszeitverlängerung wird aber signifikant, wenn ein ADP-Mangel der Thrombozyten und das Fehlen des aggregationsfördernden "antibleeding factor" hinzukommt.

Aus den Untersuchungen von QUICK (66) an gesunden Versuchspersonen und aus unserem erweiterten ATT (Tabelle 4) geht hervor, daß das Ausmaß der Hämostasestörung von der Dosishöhe und der Einwirkungszeit der ASS abhängt. Ein voll funktionsfähiges hämostatisches System toleriert offensichtlich die geringe Salizylatbelastung von 0,65 g, während sich die Energievorräte (ADP?) pathologischer Thrombozyten schnell erschöpfen.

Wenn man all das bedenkt, möchten wir die Hypothese entwickeln, daß dem von Willebrand-Jürgens-Syndrom möglicherweise ein Defekt des Nukleotidstoffwechsels der Thrombozyten mit ADP-Mangel verschiedenen Ausmaßes zugrunde liegt.

5. Z U S A M M E N F A S S U N G

1967 wurde von QUICK (68) der Aspirin-Toleranz-Test (ATT) als zusätzliches Hilfsmittel in die Diagnostik des von Willebrand-Jürgens-Syndroms eingeführt. Der Patient erhält im Rahmen des Tests eine Standarddosis von 0,65 g Azetylsalizylsäure (ASS) (Kinder unter fünf Jahren die Hälfte) mit einem Glas Wasser. Es wird die Blutungszeit nach DUKE vor und zwei Stunden nach ASS-Belastung gemessen. Der Test ist positiv, wenn sich die Blutungszeit um zwei Minuten und darüber verlängert.

In unseren Untersuchungen wurde neben der Blutungszeit nach DUKE hauptsächlich die Methode nach IVY angewandt. Zusätzlich wurden die Thrombozyten im Phasenkontrastmikroskop (nach FEISSLY-LÜDIN) vor und zwei Stunden nach Salizylatbelastung gezählt.

Die Diagnose des von Willebrand-Jürgens-Syndroms wurde aufgrund des klinischen Bildes und ausführlicher gerinnungsphysiologischer Untersuchungen gestellt.

Der ATT wurde an drei Gruppen mit insgesamt 178 Versuchspersonen durchgeführt:

Gruppe A besteht zum größten Teil aus Patienten, die sich wegen ihrer Blutungsneigung in Behandlung begeben hatten, und bei denen aufgrund ausführlicher gerinnungsphysiologischer Untersuchungen ein von Willebrand-Jürgens-Syndrom angenommen worden war. Die Blutungszeit verlängerte sich in 56,1 % (IVY) bzw. 18,2 % (DUKE) der Fälle um zwei Minuten und darüber entsprechend den Forderungen eines positiven ATTs.

In Gruppe B mit 40 gesunden Versuchspersonen fiel der ATT in 77,5 % der Fälle negativ aus, d.h. die Blu-

tungszeit (nach IVY) verlängerte sich in 77,5 % der Fälle um weniger als zwei Minuten (=negativer Test).

In Gruppe C wurde der ATT an 80 Patienten mit verschiedenen Krankheiten durchgeführt. In dieser Gruppe fiel der Test in 87,7 % der Fälle negativ aus, d.h. die Blutungszeitverlängerung (nach IVY) blieb zum größten Teil unter der Zwei-Minuten-Grenze (negativer Test).

Der erweiterte ATT an einer gesunden Versuchsperson ergab, daß der Test auch beim Gesunden positiv ausfallen kann, und daß sich die Blutungszeit nach längerer Einwirkungszeit und mit Erhöhung der Dosis deutlich, aber unregelmäßig verlängert.

Die Thrombozytenzahl vor und nach Salizylatbelastung hielt sich in Gruppe B und C zumeist in physiologischen Grenzen, in Gruppe A dagegen vermehrte oder verminderte sich die Zahl häufiger um 50 000 - 150 000/mm³.

Aus dem kritischen Vergleich der von QUICK ausgewählten und unserer Patienten geht hervor, daß ein positiver ATT nur in Fällen mit Gefäß- und Thrombozytenfunktionsstörungen zu erwarten ist, nicht aber, wenn ein Mangel an Plasmafaktoren im Vordergrund steht. Der Test ist daher nur bedingt als zusätzliche Bestimmung zur Routinediagnostik für das von Willebrand-Jürgens-Syndrom geeignet.

6. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. ACHENBACH, W.u.a.: Angiohäophilie A und B.
Folia haemat., NF 1, 251 (1957)
2. ACHENBACH, W.u.a.: Beobachtungen an drei Familien
und drei sporadischen Fällen mit sogenannter
Pseudohäophilie.
Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 236 (1958)
3. ACHENBACH, W., H.EGLI, K.H. KESSELER und H.OVERKAMP:
Die Plasmafraktion I nach Cohn.
Dtsh. med. Wschr. 84, 675 (1959)
4. ACHENBACH, W.: Angiohäophilie.
Ergebn. inn. Med. Kinderheilkunde 14, 68, (1960)
5. ACHENBACH, W.: Labordiagnostik der Angiohäophilie u.
deren Beziehung zur "konstitutionellen Thrombo-
pathie" von Willebrand-Jürgens.
Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 964 (1960)
6. ADELSON, E. und W.H.CROSBY: A New Method to Mea-
sure Bleeding Time. The "Immersion" Method.
Acta haemat. 18, 281 (1957)
7. ALEXANDER, B. und R.GOLDSTEIN: Dual Hemostatic
Defect in Pseudohemophilia.
J. clin. Invest. 32, 551 (1953)
8. BEAUMONT, J.L., J.CAEN und J.BERNARD: Influence
de l'acide acétyl salicylique dans les malades
hémorragiques.
Sang 27, 243 (1956)
9. BEGEMANN, H.u.a.: Praktische Hämatologie 170 (1967)
Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart

10. BIERME, R. und J. DUCOS: Effet Hémostatique Des Transfusions De Plasma Sec Concentré Dans Les Hémorragies Des Thrombopathies.
Sang 29, 591 (1958)
11. BLACKBURN, E.K.: Primary capillary hemorrhage (including von Willebrand's disease).
Brit. J. Haemat. 7, 239 (1961)
12. BORCHGREVINK, C.F. und B.A. WAALER: The Secondary Bleeding Time. A New Method for the Differentiation of Hemorrhagic Diseases.
Acta med. scand. 162, 361 (1958)
13. BORCHGREVINK, C.F.: Platelet adhesion in vivo in patients with bleeding disorders.
Acta med. scand. 170, 231 (1961)
14. BORCHGREVINK, C.F., O. EGEBERG, H.C. GODAL und P.F. HJORT: The effect of plasma and Cohn's fraction I on the Duke and Ivy bleeding times in von Willebrand's disease.
Acta med. scand. 173, 235 (1963)
15. BOUNAMEAUX, Y. und H. Van CAUWENBERGE: Action de la cortisone de l'A.C.T.H. et du salicylate de soude sur les thrombocytes et la coagulation sanguine.
Sang 25, 889 (1954)
16. BREDDIN, K., I. SCHARER und M. SCHEPPING:
Über den Wirkungsmechanismus der Azetylsalizylsäure als Hemmer der Thrombozytenaggregation.
76. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin 161 (1970)

17. CORNU, P., M. J. LARRIEU, J. CAEN und J. BERNARD:
Transfusion Studies in von Willebrand's Disease:
Effect on Bleeding Time and Factor VIII.
Brit. J. Haemat. 9, 189 (1963)
18. CRONBERG, ST. u. a.: Studies on the Platelet Adhe-
siveness in von Willebrand's Disease.
Acta med. scand. 180, 1 (1966)
19. DEUTSCH, E.: Störungen der Blutgerinnung und
ihre Behandlung.
Almanach für Blutkrankheiten 185 (1962)
20. DEUTSCH, E.: Hämorrhagische Diathesen.
Lehrbuch der Inneren Medizin 234 (1966)
Hrsg.: Gross, R. und D. Jahn,
Schattauer-Verlag, Stuttgart.
21. DÖTTL, K. und O. RIPKE: Blutgerinnung und Blu-
tungszeit.
Medizin und Chemie III, 267 (1936)
Bayer/Leverkusen
22. DUKE, W. W.: The Relation of Blood Platelets to
Hemorrhagic Disease.
JAMA 55, 1185 (1910)
23. DUKE, W. W.: The Behavior of the Blood Platelets
in Toxemias and Hemorrhagic Disease: A Prelimi-
nary Report.
Johns Hopkins Hospital Bulletin 23, 144 (1912)
24. EICHHOLZ, F.: Lehrbuch der Pharmakologie
221 (1957)
Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg

25. ERIKSSON, A.W., E.HIEPLER, R.JÜRGENS und
W.LEHMANN: Untersuchungen zur Thrombopathie
(von Willebrand-Jürgens).
Klin. Wschr. 1, 32 (1961)
26. FEISSLY, R. und H.LÜDIN: Microscopie Par Con-
trastes De Phases.
Rev. d'Hémat. 4, 481 (1948)
27. FREUDENBERGER, K.: Grundriß der Medizinischen
Statistik, 101 (1962)
Schattauer-Verlag, Stuttg.
28. FRICK, P.G.: Hemorrhagic diathesis with increased
capillary fragility caused by salicylate therapy.
Amer. J. med. Sci. 231, 402 (1956)
29. GROSS, R. und E.MAMMEN: Über Pseudohämophilie,
Angiohämophilie, von Willebrand-Jürgens'sche
Krankheit und verwandte hämorrhagische Diathesen.
Klin. Wschr. 36, 112 (1958)
30. HELLEM, A.J.: Die Adhäsivität menschlicher Blut-
plättchen in vitro.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 12 (1960)
31. HEINRICH, H.-G.: Praktikum der Blutgerinnungs-
physiologie 22 (1962)
Akademie-Verlag, Berlin
32. HITZIG, W.H.: Von Willebrand'sche Krankheit.
Schweiz. med. Wschr. 6, 191 (1966)
33. HOFMANN, H.: Experimentelle Untersuchungen zur

Frage der Blutungszeitveränderungen durch
Salizylate.

Medizinische Monatsschrift 2, 84 (1956)

34. JEAN, G., L. RACINE, R. MARX und A. GAUTIER:
Sur la présence de graisses neutres dans les
thrombocytes humains normaux et pathologiques.
Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) 1, 9 (1963)
35. JEAN, G., L. RACINE, A. GAUTIER und R. MARX:
Granulations denses anormales dans les thrombo-
cytes humains.
Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) 10, 42 (1963)
36. JÜRGENS, J.: Beantwortung der Frage: "Welche
Medikamente beeinflussen den Prothrombinspiegel?"
Dtsch. med. Wschr. 88, 247 (1963)
37. JÜRGENS, J. und F. K. BELLER: Klinische Methoden
der Blutgerinnungsanalyse 127 (1959)
Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart.
38. JÜRGENS, J.: Über den Mangel an Plättchen-Anti-
fibrinolytin beim von Willebrand-Jürgens-Syndrom.
Klin. Wschr. 42, 1122 (1964)
39. JÜRGENS, R. und A. STUDER: Methode zur Bestimmung
der Blutungszeit am Mäuseschwanz.
Schweiz. med. Wschr. 78, 978 (1948)
40. JÜRGENS, R., W. LEHMANN, O. WEGELINS, A. W. ERIKSSON
und E. HIEPLER: Mitteilungen über den Mangel
an Antihämoophilem Globulin (Faktor VIII) bei
der Aaländischen Thrombopathie (von Willebrand-
Jürgens).
Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) 1, 257 (1957)

- 10 -
41. KLESPER, R. und W. ACHENBACH: Über eine neue Familie mit Angiohäophilie A (vaskuläre Hämo-philie).
Thrombos. Diathes. hämorrh. (Stuttg.) 1, 223 (1957)
 42. KUSCHINSKY, G.: Taschenbuch der modernen Arzneibehandlung 168 (1966)
Georg-Thieme-Verlag, Stuttg.
 43. KUSCHINSKY, G. und H. LÜLLMANN: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie 119 (1967)
Georg-Thieme-Verlag, Stuttg.
 44. LANDBECK, G. und P. UATHAVIKUL: Über die Thrombozytenfaktor-3-Aktivitätsminderung bei der Thrombopathie.
Klin. Wschr. 37, 227 (1959)
 45. LANDBECK, G.: Die Plättchenfunktionsstörung des von Willebrand-Jürgens-Syndroms - ein sekundäres Phänomen.
Klin. Wschr. 43, 582 (1965)
 46. LANDBECK, G.: Thrombopathie von Willebrand-Jürgens.
Thrombozytäre Gerinnungsstörungen 157 (1967)
Schattauer-Verlag, Stuttg.
 47. LARRIEU, M. J.: In: WRIGHT, I. S., F. KOLLER und E. BECK: Heparin and Thromboplastin with a Survey on von Willebrand's Disease.
Thrombos. Diathes. hämorrh. (Stuttg.) Suppl. 2 ad Vol. IX, 140 (1963)
 - 47a. MEILI, E. O., P. W. STRAUB und P. G. FRICK: Zur Pathogenese und Behandlung der von Willebrandschen Krankheit. Schweiz. med. Wschr. 99, 1805 (1969)

48. LECHNER, K., L. STOCKINGER und J. GRAF:
Elektronenmikroskopische Untersuchungen an
Thrombozyten von Patienten mit Thrombopathien.
Thrombozytäre Gerinnungsstörungen 175 (1967)
Schattauer-Verlag, Stuttg.
49. LEHMANN, W., J. JÜRGENS und A. ERIKSSON:
The Platelet Function of the Thrombopathy on
the Aaland Islands.
Thrombos. Diathes. hämorrh. (Stuttg.), 12, 148
(1964)
50. MAMMEN, E. u. a.: Blutplättchen und gerinnungs-
aktive Plasmaproteine. Ein kurzer Abriß ihrer
Funktion und Pathologie.
Blut VIII, 171 (1962)
51. MARX, R.: Über das relativ häufige Vorkommen
von konstitutioneller Thrombopathie von Wille-
brand-Jürgens in München und Umgebung.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 60. Kongreß 923 (1954)
52. MARX, R. u. a.: Zur Pathogenese der von Willebrand-
Jürgens-Syndrome.
Klin. Wschr. 42, 491 (1964)
53. MIESCHER, P. A.: Seminars in Hematology, Vol. IV,
No. 2, 108 (1967)
54. MØLLER, K. O.: Pharmakologie 566 (1958)
B. Schwabe und Co. Verlag, Basel-Stuttgart
55. NILSSON, I. M., M. BLOMBÄCK und I. von FRANCKEN:
On an inherited autosomal hemorrhagic diathesis
with antihemophilic globulin (AHG) deficiency
and prolonged bleeding time.
Acta med. scand. 159, 35 (1957)

56. NILSSON, I.M., M.BLOMBÄCK, E.JORPES, B.BLOMBÄCK
und S.A. JOHANSSON: Von Willebrand's disease
and its correction with human plasma fraction
I-O.
Acta med. scand. 159, 179 (1957)
57. NILSSON, I.M., M. BLOMBÄCK und B.BLOMBÄCK:
Von Willebrand's disease in Sweden. Its patho-
genesis and treatment.
Acta med. scand. 164, 263 (1959)
58. NILSSON, I.M., M.BLOMBÄCK und O.RAMGREN:
Coagulation studies.
Acta med. scand. 170, 665 (1961)
59. NILSSON, I.M., S.MAGNUSSON und C.BORCHGREVINK:
The Duke and Ivy Methods for Determination
of the Bleeding Time.
Thrombos. Diathes. hämorrh. 10, 223 (1963)
60. NIEMEYER, G. und H.REUTER: Zur Zählung und Funk-
tionsprüfung der Blutplättchen.
Der Internist (Berl.) Febr., 48 (1968)
61. OSTEN, W.: Röntgen-und Laboratoriumsdiagnostik.
XIV, 14 (1961)
S.Hirsel-Verlag, Stuttgart
62. O'BRIEN, J.R.: Aspirin and platelet aggregation.
Lancet 1, 204 (1968)
63. QUICK, A.J.: The Nature of Bleedings in Jaundice.
JAMA 110, 1658 (1938)

64. QUICK, A.J. und L. CLESCERI: Influence of acetylsalicylic acid and salicylamide on the coagulation of blood.
The Journal of Pharmacology and Experiment Therapeutics 128, 95 (1960)
65. QUICK, J.A. und R.T. ADLAM: Coexistence of von Willebrand's Disease and Hemophilia in a Family.
JAMA 185, 635 (1963)
66. QUICK, J.A.: Effect of Aspirin on the Bleeding Time.
Fed. Proc. 25, 498 (1966)
67. QUICK, L.A.: Detection and Diagnosis of Hemorrhagic States.
JAMA 197, 418 (1966)
68. QUICK, J.A.: The Minot-von Willebrand-Syndrome.
JAMA 253, 520 (1967)
69. ROSKAM, J.: Blutungszeit und Prüfung der Kapillarfunktion.
Handbuch der gesamten Hämatologie II, 2, 239 (1960)
Urban und Schwarzenberg-Verlag, München-Berlin
70. SCHARRER, J., M. SCHEPPING und K. BREDDIN:
Thromboseprophylaxe durch Aspirin?
Klin. Wschr. 47, 1318 (1969)
71. SHULMAN, J., C.H. SMITH, M. ERLANDSON, E. FORT und R.E. LEE: Vascular Hemophilia. A Familial Hemorrhagic Disease in Males and Females

Characterized by Combined Antihemophilic
Globulin Deficiency and Vascular Abnormalities.
Pediatrics 18, 347 (1956)

72. SCHULZ, F.H.: Über eine neue Methode zur Bestimmung der Blutungszeit.
Zeitschrift für die gesamte innere Medizin
6, 145 (1951)
73. SCHULZ, F.H.: Zyklische Funktionsveränderungen der Blutgefäße im Altersablauf.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 60. Kongreß 927 (1954)
74. SCHULZ, H., R. JÜRGENS und E. HIEPLER: Die Ultrastruktur der Thrombozyten bei der konstitutionellen Thrombopathie (von Willebrand-Jürgens) mit einem Beitrag zur submikroskopischen Orthologie der Thrombozyten.
Thrombos. Diathes. hämorrh. (Stuttg.) 2, 300 (1958)
75. SCHULZ, H. und E. HIEPLER: Über die Lokalisation von gerinnungsphysiologischen Aktivitäten in submikroskopischen Strukturen der Thrombozyten.
Klin. Wschr. 37, 273 (1959)
76. SCHULZ, H.: Thrombozyten und Thrombose im elektronenmikroskopischen Bild 71 (1968)
Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg
77. SILWER, J. und I. M. NILSSON: On a Swedish Family with von Willebrand's Disease with 51 Affected Members.
Acta med. scand. 175, 627 (1964)

78. SMITH, M.J.H. und P.K. SMITH: The Salicylates
174 (1966)
J. Wiley and Sons, New York-London-Sydney
79. STETTBACHER, H.R.: Zur "Selbstbehandlung" mit
Salizylamid (R 12) .
Schweiz. med. Wschr. 80, 1177 (1950)
80. WEISS, J.H.: Aspirin Ingestion Compared with
Bleeding Disorders - Search for a Useful Platelet
Antiaggregant.
Blood 35, 333 (1970)
81. Von Willebrand, E.A.: Über hereditäre Pseudo-
hämophilie.
Acta med. scand. 76, 521 (1931)
82. Von Willebrand, E.A. und R. JÜRGENS: Über eine
neue Bluterkrankheit, die konstitutionelle
Thrombopathie.
Klin. Wschr. 414 (1933)
83. WHITTLE, B.A.: The Use of Changes in Capillary
Permeability in Mice to Distinguish between
Narcotic and nonnarcotic Analgesics.
Brit. J. Pharm. 22, 246 (1957)
84. WITTE, S., K.Th. SCHRICKER und D. BRESSEL:
Über die Wirkung der Plasmafraktion I auf den
hämorrhagischen Gefäßfaktor.
Klin. Wschr. 953 (1957)
85. ZUCKER, M.B.: In vitro Abnormality of the Blood
in von Willebrand's Disease correctable by
Normal Plasma.
Nature (London) 197, 601 (1963)

7. A N H A N G (Tabellen)

Ergebnisse des Aspirin-Toleranz-Testes an Patienten mit von Willebrand-Jürgens-Syndrom
bzw. deren Familienangehörigen

Tabelle 1a

Nr.	Fam.	Verw.	Name	Alter	Ge- schl.	Blutungstyp					Blutungszeit n. IVY vor nach Ha. Azetylsaliz.	Blutungszeit n. DUKE vor nach Azetylsaliz.	ATT IVY	ATT DUKE
1	A	Gv.	E.K.	58	+	N.	Z.	Zx.	GI.	M.	bl.	Fl.	Nb.	
2	A	Gm.	D.X.	56	+	+	+							0
3	A	S.	W.K.	34	+	+	+							0
4	A	T.	M.P.	36	+	+	+							0
5	A	E.	B.P.	15	+	+	+							0
6	A	E.	D.P.	5	+	+	+							0
7	B	i.	U.R.	50	+	+	+							0
8	B	T.	K.K.	19	+	+	+							0
9	C	M.	L.L.	47	+	+	+							0
10	C	T.	B.G.	17	+	+	+							0
11	D	M.	L.M.	41	+	+	+							0
12	D	T.	U.M.	14	+	+	+							0
13	D	T.	C.M.	9	+	+	+							0
14	E	V.	W.K.	65	+	+	+							0
15	E	M.	E.K.	65	+	+	+							0
16	E	T.	M.K.	37	+	+	+							0
17	F	M.	U.M.	38	+	+	+							0
18	F	S.	K.M.	9	+	+	+							0
19	F	S.	H.M.	6	+	+	+							0
20	G	M.	M.R.	48	+	+	+							0
21	G	T.	I-L.	26	+	+	+							0
22	H	G.♂	F.X.	30	+	+	+							0
23	H	G.♂	K.K.	27	+	+	+							0
24	H	G.♀	R.S.	21	+	+	+							0

Tabelle 1a (Fortsetzung)

Nr.	Fam.	Verw.	Name	Alter	Geschl.	N. Z.	Zk.	Gl.	M.	bl. Fl.	Nb.	Hü.	Blutungszeit		Blutungszeit n. DUK vor nach Azetylsaliz.	ATT IVY DUK	ATT IVY DUK
													n. IVY vor nach Azetylsaliz.	n. DUK vor nach Azetylsaliz.			
25	I	I	M.G.	30	w.								1'40"	1'40"	7'20"	+	+
26	I	I	S.G.	11	w.								3'20"	4'50"	4'20"	-	-
27	I	I	C.	9	w.		+				+		2'00"	8'30"	5'30"	+	+
28	I	I	K.G.	8	w.								3'20"	6'30"	1'00"	+	+
29	I	I	C.G.	8	w.					+			1'30"	6'00"	2'30"	+	+
30	I	I	A.G.	7	w.								4'10"	5'00"	1'30"	+	+
31	I	I	V.S.	5	w.								4'20"	6'20"	2'20"	+	+
32	I	I	O.S.	4	m.								2'20"	6'20"	3'10"	+	+
33	I	I	T.S.	3	m.								3'30"	13'00"	4'40"	+	+
34	J	J	C.S.	34	w.			+			+		1'20"	8'40"	3'30"	+	+
35	J	J	P.S.	5	m.	+		+			+		2'20"	1'20"	0	+	0
Einzelpersonen																	
36			M.F.	36	w.								8'30"	8'30"	5'50"	0	0
37			I.H.	31	w.		+				+		5'30"	5'30"	5'50"	-	-
38			J.T.	57	w.						+		1'30"	4'30"	3'00"	+	+
39			A.S.	37	w.						+		2'10"	5'30"	2'00"	+	+
40			G.M.	43	w.		+						2'00"	3'30"	1'20"	+	+
41			B.W.	20	w.						+		5'00"	1'20"	1'30"	-	-
42			C.L.	29	w.	+							4'10"	6'00"	2'40"	+	+
43			G.W.	44	w.	+							5'10"	3'10"	3'10"	+	+
44			I.B.	67	w.	+					+		2'30"	2'30"	5'10"	-	-
45			H.W.	27	w.	+							3'10"	2'50"	6'00"	-	-
46			K.L.	48	w.	+							3'20"	2'00"	2'10"	-	-
47			I.P.	34	w.	+					+		5'10"	7'10"	5'50"	-	-
48			A.W.	54	w.	+					+		3'00"	7'30"	6'00"	+	+

G. = Genitalblutung

Gewinnungsphysiologische Untersuchungen an Patienten mit von Willebrand-Jürgens-Syndrom bzw. deren Familienangehörigen

Tabelle 1b

Nr.	Thrombozyten in 1 000		Ery. i. M.	R-L	Prothr. Verbr.	Retr.	Gesamt- gerinn.	Fbg.	TPZ	F II	F V	F VII	TGT
	vor	nach											
Azetylsaliz. Diff.													
1	290	308	+ 18	-	95	75	verl.	300	80	95	87	87	VIII VIII
2	250	242	- 8	+++	95	75	norm.	255	85	ü100	95	ü100	
3	262	204	- 58	++	94	60	verl.	240	90	ü100	85	ü100	
4	229	230	+ 1	-	96	70	verl.	285	84	ü100	60	ü100	
5	243	232	- 11	-	97	67	verl.	255	86	69	59	76	IX
6	321	286	- 35	+	95	70	verl.	240	88	ü100	76	ü100	
7	281	278	- 3	+	97	52	st.verl.	385	75	57	80	78	
8	221	354	+133	-	97	65	norm.	285	85	78	75	83	
9	223	290	+ 67	+	97	60	norm.	300	ü100	ü100	67	97	IX
10	228	243	+ 15	+	97		norm.	270	93	76	83	99	
11	226	260	+ 34	++	99		verl.	240	84	71	81	100	
12	294	273	- 11	-	98		verl.	255	75	75	79	67	
13	243	280	+ 32	+	98	42	verl.	284	81	75	59	66	IX
14	291	472	+181	+	95	50	verl.	270	71	100	64	65	
15	343	503	+155	++	96	43	verl.	300	84	100	64	98	
16	401	533	+132	++	97	45	verl.	240	75	100	66	ü100	
17	273	339	+ 66	++	93	58	verl.	370	ü100	79	ü100	ü100	IX
18	291	297	+ 6	++	99	55	verl.	355	70	57	99	63	
19	218	239	+ 21	++	99	70	verl.	315	85	89	95	88	
20	236	214	- 22	-	96	47	norm.	317	80	89	31	87	
21	305	258	- 47	-	94	60	norm.	220	79	100	72	95	IX
22	213	206	- 7	-	96	50		270	93	90	90	89	
23	254	282	+ 28	+	97	50		240	95	97	98	80	
24	211	191	- 20	+	95	55		240	76	80	82	82	

Tabelle 1b (Fortsetzung)

Nr.	Lymphocyten vor nach		Diff.	Ery. in M.	R-L	Protar- Vorbr.	Retr.	Gesamt- gerinn.	Tbgs.	Tb2	F II	F V	F VII	T. 2
	Azevlsaliz.	in 1 000												
1	155	276	+ 85	4,40	-	35	45	norm.	500	1100	1100	1100	1100	VIII, IX
2	221	212	- 9	4,20	-	32	70	verl.	55	70	50	50	50	
3	213	273	+ 60	4,51	-	37	70	verl.	50	51	110	110	70	
4	277	295	+ 18	4,51	-	37	85	norm.	345	100	74	1100	1100	
5	136	197	+ 61	4,51	-	37	55	norm.	500	77	80	80	76	
6	198	210	+ 12	4,51	-	39	60	norm.	210	1100	85	1100	80	
7	264	331	+ 67	4,51	-	39	60	verl.	270	74	81	1100	80	
8	310	342	+ 32	4,55	-	39	60	norm.	500	52	75	1100	51	
9	250	287	+ 37	4,25	-	35	50	verl.	445	54	50	1100	50	
10	225	248	- 23	4,10	+	38	50	norm.	500	74	57	90	1100	
11	213	272	+ 59	4,10	+	33	47	norm.	500	70	57	51	100	IX
12	345	311	- 34	4,49	-	35	50	verl.	240	100	57	51	100	
13	223	245	+ 18	4,42	+	38	50	verl.	250	100	57	51	100	
14	253	352	+ 101	4,55	-	35	50	verl.	385	1100	57	51	100	
15	342	413	+ 57	4,60	+	33	50	norm.	315	100	57	51	100	
16	243	368	+ 120	4,20	+	35	75	norm.	315	75	100	1100	1100	
17	152	177	- 25	4,17	+	37	47	verl.	300	57	57	100	100	
18	200	255	+ 55	4,55	+	35	47	verl.	270	77	57	57	57	
19	262	295	- 33	4,52	+	37	47	verl.	435	24	57	57	57	
20	296	303	+ 70	3,45	-	29	50	verl.	255	100	100	100	100	
21	262	250	- 12	4,52	+	35	50	norm.	300	77	57	75	75	IX
22	195	215	- 20	3,37	++	30	43	verl.	370	90	57	85	80	
23	271	233	+ 18	4,51	+	37	48	norm.	210	71	83	66	75	
24	271	233	+ 18	4,51	+	37	48	norm.	210	71	83	66	75	
25	271	233	+ 18	4,51	+	37	48	norm.	210	71	83	66	75	
26	271	233	+ 18	4,51	+	37	48	norm.	210	71	83	66	75	
27	271	233	+ 18	4,51	+	37	48	norm.	210	71	83	66	75	
28	271	233	+ 18	4,51	+	37	48	norm.	210	71	83	66	75	
29	271	233	+ 18	4,51	+	37	48	norm.	210	71	83	66	75	
30	271	233	+ 18	4,51	+	37	48	norm.	210	71	83	66	75	

Abkürzungen zu Tabelle 1a:

Fam.	= Familie
Verw.	= Verwandtschaftsgrad
	Gv.=Großvater
	Gm.=Großmutter
	V. =Vater
	M. =Mutter
	S. =Sohn
	T. =Tochter
	E. =Enkel
	G. =Geschwister (♂ ♀)
Geschl.	= Geschlecht
N.	= Nasenbluten
Z.	= Zahnfleischbluten
Zx.	= verlängertes Bluten nach Zahnextraktion
G.I.	= Gastro-Intestinal-Blutungen
M.	= Menorrhagie
bl.Fl.	= blaue Flecke
Nb.	= verlängertes Nachbluten
Hä.	= Hämaturie
Azetylsaliz.	= Azetylsalizylsäure
ATT	= Aspirin-Toleranz-Test
+	= positiv
-	= negativ
O	= nicht ausgeführt

Abkürzungen zu Tabelle 1b:

Diff.	= Differenz
Ery. i. M.	= Erythrozyten in Millionen
R-L	= Rumpel-Leede-Test
Prothr.-Verbr.	= Prothrombin-Verbrauch
Retr.	= Retraktion
Fbg.	= Fibrinogen
TPZ	= Thromboplastinzeit
F II	= Faktor II
F V	= Faktor V
F VII	= Faktor VII
TGT	= Thromboplastin-Generations-Test

Ergebnisse des Aspirin-Toleranz-Testes

an 40 gesunden Untersuchungspersonen

Tabelle 2

Nr.	Name	Alter	Geschlecht	Blutungszeit nach IVY		Thrombozyten in 1 000	
				vor	nach Azetylsalicylsäure	vor	nach Azetylsalicylsäure
1	T.I.	35	m.	2'10"	1'40"	274	251
2	S.I.	28	m.	4'50"	4'50"	249	256
3	B.T.	21	w.	1'50"	4'10"	254	295
4	S.F.	27	w.	2'30"	1'40"	258	282
5	K.K.	28	w.	2'50"	3'30"	231	330
6	B.U.	22	w.	2'10"	6'40"	192	202
7	M.K.	27	w.	4'20"	4'00"	274	271
8	T.S.	38	w.	3'10"	2'40"	214	210
9	A.T.	20	w.	2'20"	2'20"	212	193
10	E.E.	45	w.	2'20"	2'50"	309	312
11	S.H.	45	w.	1'40"	5'30"	278	239
12	G.Z.	41	w.	1'40"	1'40"	185	196
13	A.R.	29	m.	1'00"	1'10"	233	223
14	A.G.	28	m.	3'30"	4'20"	161	216
15	H.H.	24	m.	2'30"	2'30"	233	196
16	M.S.	26	m.	1'50"	1'30"	257	203
17	B.E.	60	m.	2'50"	2'00"	205	201
18	G.L.	57	m.	1'30"	1'00"	207	208
19	E.T.	51	w.	2'30"	2'40"	208	198
20	C.Z.	57	w.	2'40"	3'10"	221	201

Abkürzungen: m = männlich
w = weiblich

Tabelle 2 (Fortsetzung)

Nr.	Name	Alter	Ge- schlecht	Blutungszeit nach IVY vor nach Azetylsali- zylsäure		Thrombozyten in 1 000 vor nach Azetylsali- zylsäure	
21	H.D.	59	w.	4'10"	2'50"	207	208
22	B.D.	69	m.	1'20"	5'00"	277	280
23	E.T.	45	w.	2'40"	3'50"	197	182
24	J.O.	27	m.	1'10"	1'20"	247	231
25	S.R.	25	m.	1'50"	1'50"	211	200
26	S.F.	21	m.	1'40"	3'40"	209	216
27	M.S.	29	m.	1'30"	1'10"	244	233
28	S.S.	32	m.	1'10"	1'20"	273	247
29	W.R.	43	m.	1'50"	1'50"	213	207
30	N.N.	40	m.	2'30"	5'10"	199	201
31	E.T.	45	m.	3'10"	5'40"	229	232
32	B.L.	17	m.	1'00"	3'40"	213	216
33	D.K.	18	m.	1'00"	1'40"	228	259
34	B.R.	27	m.	2'10"	2'50"	238	240
35	S.R.	29	m.	3'40"	4'00"	228	223
36	K.S.	25	w.	4'50"	1'30"	257	226
37	H.A.	23	w.	5'40"	1'20"	244	207
38	S.I.	26	w.	2'50"	2'10"	240	227
39	G.U.	47	w.	2'50"	2'10"	258	232
40	L.A.	29	w.	1'10"	7'00"	231	268

Ergebnisse des Aspirin-Toleranz-Testes
an 80 Patienten mit verschiedenen Grundleiden

Tabelle 3

Nr.	Name	Geschl.	Blutungszeit n. IVY		Thrombozyten in 1 000		Grund- leiden	Blutungs- neigung
			vor	nach Azetylsali- zylsäure	vor	nach Azetylsali- zylsäure		
1	R.Z.	m.	1'10"	1'50"	184	339	Angina pect., Hämorrhoiden	keine
2	H.N.	m.	1'30"	1'50"	237	228	Pleuritis bei Bron- chialasthma	keine
3	E.G.	m.	1'40"	2'00"	195	187	chron.-lymph. Leukämie	leicht
4	K.N.	m.	1'00"	1'10"	257	320	Angina pect., Emphysem	keine
5.	W.H.	m.	1'30"	1'10"	502	452	Alkoholab- usus, Fettleber, Neurodermitis, Asthma bronch.	keine
6	D.Z.	m.	1'10"	1'10"	296	276	Pleuraerguß	keine
7	H.H.	m.	4'00"	5'30"	113	74	Aplastisches Syndrom	keine
8	A.M.	w.	1'30"	1'30"	222	195	cerebrale Insulte, Choleli- thiasis, Dünndarmdiver- tikulose	keine

Geschl., * Geschlecht

Nr.	Name	Geschl.	Blutdruck (mm Hg)		Thrombozyten in 1 000		Grund- leiden	Blutungs- neigung
			vor	nach	vor	nach		
9	A.W.	w.	1'10"	1'00"	214	233	Bronchopneumonie, Arthrosis deformans d. Kniegelenke	keine
10	H.S.	w.	2'00"	2'00"	236	267	Diabetes mell., schwere Kreislaufstörungen	keine
11	F.D.	w.	1'10"	1'00"	273	274	Verdacht auf Herzinfarkt	leicht
12	E.L.	w.	1'10"	1'30"	186	207	Diabetes mell.	keine
13	P.R.	w.	1'10"	1'00"	233	271	renale Hypocalcämie	keine
14	E.K.	w.	1'00"	1'10"	236	296	Astma card. mit Lungenstauung, Lungentumor?	keine
15	N.H.	m.	1'40"	1'30"	195	200	Hypertonie, Encephalopathie	keine
16	N.S.	m.	1'30"	4'10"	188	170	Herzinsuffizienz	keine
17	F.N.	m.	1'30"	2'10"	154	179	Retothelsarkom	keine
18	K.F.	m.	1'10"	1'30"	181	178	chron. Nephritis	leicht
19	E.E.	m.	1'40"	1'20"	126	153	essentielle Hypertonie	keine
20	A.C.	m.	2'30"	1'10"	142	163	Polyneuritis bei Alkoholabusus	keine
21	A.K.	m.	1'00"	2'50"	179	208	Lobärpneumonie	keine

Fortsetzung von Tabelle 3

Nr.	Name	Ge- schl.	Blutungszeit n. IVY		Thrombozyten in 1 000		Grund- leiden	Blutungs- neigung
			vor	nach Azetylsali- zylsäure	vor	nach Azetylsali- zylsäure		
22	G.B.	m.	2'00"	1'30"	192	220	dekompens. Mitralin- suffizienz	keine
23	H.Z.	m.	1'50"	0'40"	204	215	Cerebral- sklerose, Herzinsuff.	keine
24	K.B.	m.	1'00"	5'50"	403	392	Panarterii- tis nodosa	keine
25	G.K.	m.	1'50"	2'50"	483	493	Osteomyelo- sklerose	keine
26	K.S.	w.	1'20"	4'30"	214	213	Cerebral- sklerose	keine
27	E.B.	w.	1'50"	6'00"	260	228	Encephalo- malacie	keine
28	H.P.	w.	2'20"	3'30"	245	289	unklare Beschwerden	keine
29	E.R.	w.	1'00"	1'10"	230	223	Herpes zoster	leicht
30	S.W.	m.	0'00"	1'10"	230	218	Diabetes mell.	leicht
31	H.S.	m.	1'10"	1'20"	217	214	Diabetes mell.- Hypertonie	keine
32	R.N.	m.	1'10"	1'50"	366	301	Myodegene- ratio cord. Hypertonie	keine
33	W.E.	m.	1'00"	1'10"	243	274	essent. Hypertonie	keine
34	A.M.	m.	0'50"	1'20"	403	269	Cholangitis, Prostata- adenomatose	keine

Fortsetzung von Tabelle 3

Nr.	Name	Geschl.	Blutungszeit n. IVY		Thrombozyten in 1 000		Grund- leiden	Blutungs- neigung
			vor	nach Azetylsali- zylsäure	vor	nach Azetylsali- zylsäure		
35	P.W.	m.	2'00"	1'00"	297	279	chron.- lymphat. Leukämie	keine
36	J.B.	w.	1'10"	1'00"	241	203	Diab.mell., Cholangitis	keine
37	H.L.	m.	2'10"	0'40"	241	203	Blutungs- anämie bei Dünn-Dick- darmentzündung	s. Grund- leiden
38	K.G.	m.	1'20"	3'10"	307	242	PCP	keine
39	R.P.	m.	1'20"	1'50"	302	300	Secundäre- nentröm- bose	keine
40	H.H.	m.	0'40"	1'00"	215	245	hämorrh. Entero- colitis	leicht
41	L.B.	m.	1'10"	3'50"	264	221	chron.Bron- chitis mit Bronchiek- tasen	keine
42	H.H.	m.	2'30"	4'00"	211	171	Retothelsar- kom d.Lunge	keine
43	L.B.	w.	2'00"	0'40"	290	282	Cholangitis	keine
44	H.H.	w.	1'50"	3'00"	264	238	Verdacht auf L.E.	keine
45	K.K.	m.	1'00"	1'10"	268	295	Prostata-Ca. m. Knochen- metastasen, schwere Anämie	keine
46	K.S.	m.	3'20"	1'40"	149	185	Herzinfarkt, Blasenstein	keine
47	E.I.	m.	3'40"	3'50"	127	124	Lymphosar- kom	leicht

Nr.	Name	Geschl.	Blutungszeit n. IVY		Thrombozyten in 1 000		Grund- leiden	Blutungs- neigung
			vor	nach	vor	nach		
			Azetylsali- zylsäure	Azetylsali- zylsäure	Azetylsali- zylsäure	Azetylsali- zylsäure		
18	A.L.	m.	2'00"	2'20"	314	335	Broncho- pneumonie	keine
49	O.T.	m.	1'20"	2'40"	261	278	Diab.mell., Amaurose	keine
50	R.S.	m.	2'00"	1'40"	228	312	Cor pulm., Asthma bronchiale	keine
51	K.S.	m.	3'40"	3'30"	168	142	Leber- cirrhose	keine
52	R.S.	m.	1'40"	4'30"	271	281	Panmye- lophthiase	keine
53	J.P.	m.	1'10"	1'40"	220	224	Fettleber	keine
54	P.M.	w.	1'10"	1'00"	226	228	Herzinfarkt	keine
55	G.N.	m.	2'20"	3'10"	222	240"	unklare Be- schwerden	leicht
56	E.P.	m.	1'10"	3'40"	225	243	Hyperthy- reose	leicht
57	E.K.	w.	0'50"	3'20"	256	213	Alkohol- abusus, Leberscha- den	leicht
58	A.B.	w.	1'00"	5'40"	274	274	chron. Pye- lonephritis m. nephrot. Einschlag	keine
59	A.B.	w.	2'00"	2'50"	209	214	Zustand n. apoplekt. Insult	keine
60	A.P.	w.	2'00"	2'10"	177	131	Herzinsuff.	keine

Fortsetzung von Tabelle 3

Nr.	Name	Geschl.	Blutungszeit n. IVY		Thrombozyten in 1 000		Gründ- leiden	Blutungs- neigung
			vor	nach Azetylsali- zylsäure	vor	nach Azetylsali- zylsäure		
61	M.B.	w.	2'00"	6'20"	180	189	Gamma- plasmozytom	keine
62	J.B.	w.	1'40"	1'40"	225	229	Pyelo- nephritis	keine
63	R.J.	w.	1'20"	4'00"	117	121	Blutungs- anämie	Magen- bluten
64	G.D.	w.	1'20"	2'20"	285	333	akute Chol- angitis	keine
65	E.D.	w.	1'00"	1'30"	235	248	Ischias- neuralgie	leicht
66	M.W.	w.	3'30"	2'20"	151	167	Emphysem	leicht
67	R.W.	w.	2'00"	0'00"	271	269	Retothel- sarkom	keine
68	F.L.	w.	1'50"	2'00"	315	343	Diab.mell., Pneumonie	leicht
69	M.E.	w.	4'50"	3'00"	279	263	Diab.mell.	mittel
70	K.S.	w.	4'20"	3'40"	264	248	Pneumonie	leicht
71	F.H.	w.	1'20"	3'00"	536	576	Alkohol- abusus	leicht
72	F.W.	w.	1'00"	3'00"	251	230	Nieren- insuff., Hypertonie	mittel
73	H.S.	w.	1'00"	1'10"	223	167	Diab.mell., Gelbsucht	keine
74	G.A.	w.	3'40"	2'00"	241	235	Cholangitis, Hepatitis	leicht
75	F.K.	w.	2'20"	3'30"	246	244	akute Hepatitis	keine

Fortsetzung von Tabelle 3

Nr.	Name	Geschl.	Blutungszeit n. IVY		Thrombozyten in 1 000		Grund- leiden	Blutungs- neigung
			vor	nach Azetylsali- zylsäure	vor	nach Azetylsali- zylsäure		
76	B.H.	w.	2'00"	1'30"	236	285	akute Hepatitis	leicht
77	M.R.	w.	1'40"	9'00"	55	45	Blutungs- anämie bei Hämaturie	schwer
78	E.K.	w.	2'10"	2'00"	245	245	Verdacht auf Porphyrie	keine
79	A.K.	w.	1'50"	4'00"	209	172	Cholangitis	mittel
80	M.P.	w.	1'10"	1'00"	226	228	Herzinfarkt	keine

Fortsetzung von Tabelle 3

Bestimmung der Blutungszeit nach IVY

an einer gesunden Versuchsperson

(Erläuterungen s. Text)

Tabelle 4

Nr.	Versuch a.	Versuch b.	Versuch c.	Versuch d.
1	2'30"	3'00"	5'30"	5'00"
2	2'00"	2'00"	3'40"	5'30"
3	2'00"	3'10"	4'30"	5'10"
4	1'30"	3'10"	3'50"	4'40"
5	1'30"	2'00"	5'10"	4'40"
6	2'30"	2'20"	5'00"	3'10"
7	2'40"	3'00"	5'00"	5'50"
8	2'40"	4'10"	3'20"	3'50"
9	2'50"	4'00"	3'50"	1'30"
10	3'10"	1'10"	4'30"	5'40"
11	3'20"	3'50"	5'10"	5'00"
12	2'30"	1'20"	4'00"	5'10"
13	2'20"	5'10"	4'00"	5'10"
14	3'20"	3'50"	3'10"	6'20"
15	1'50"	1'10"	4'40"	6'10"
16	2'10"	5'50"	4'00"	6'00"
17	3'40"	6'30"	2'20"	5'50"
18	3'00"	5'00"	6'20"	8'10"
19	3'20"	6'10"	3'50"	3'50"
20	3'30"	6'20"	5'50"	5'40"
arithmetisches Mittel	2'40"	3'40"	4'20"	5'10"
mittlere Abweichung	±0,60	±1,76	±0,95	±1,33
höchster Wert der Reihe	3'40"	6'20"	6'20"	8'10"
niedrigster Wert der Reihe	1'30"	1'10"	2'20"	1'30"
Differenz zw. höchstem und niedrigstem Wert	2'10"	5'10"	4'00"	6'40"

Herrn Professor Dr. med. Walther Pribilla
danke ich sehr für die Überlassung des
Themas und sein großes Interesse am Fort-
gang der Arbeit.

Sehr herzlich danke ich Frau Dr. med.
Marianne Albrecht für die Beratung in
praktischen Fragen und Frau Irene Enke
für die Anfertigung der Gerinnungsstaten.

Lebenslauf

Am 11. Januar 1941 wurde ich als Tochter des Kaufmannes Bernhard Moock und seiner Frau Hildegard, geborene Wächter in Berlin geboren.

Ab März 1948 besuchte ich die Grundschule in Zeuthen bei Berlin, ab März 1954 die 1.Oberschule Wissenschaftlichen Zweiges (1.OWZ) in Berlin-Tiergarten. Dort legte ich im Februar 1961 das Abitur ab.

Im SSM 1964 begann ich mein Studium der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin. Hier machte ich im März 1965 das Vorphysikum, im Oktober 1966 das Physikum und am 3.März 1970 das Staatsexamen. Zur Zeit bin ich Medizinalassistentin im Städtischen Krankenhaus Moabit in Berlin.

